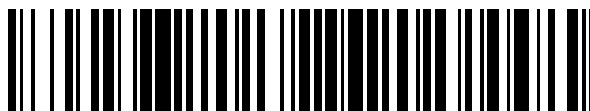


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 232**

51 Int. Cl.:

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 11794794 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2651933**

54 Título: **Azabencimidazoles como agentes antivíricos contra el virus sincitial respiratorio**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195469

31.03.2011 EP 11160724

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

27.06.2016

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 2 575 232 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

Azabencimidazoles como agentes antivíricos contra el virus sincitial respiratorio

Campo de la invención

5 La invención se refiere a azabencimidazoles que tienen actividad antivírica, en particular que tienen una actividad inhibidora sobre la replicación del virus sincitial respiratorio (RSV). La invención se refiere además a la preparación de estos azabencimidazoles, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para uso en el tratamiento de infección por virus sincitial respiratorio.

Antecedentes

10 El RSV o virus sincitial respiratorio humano es un virus de ARN 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 aparato respiratorio en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la lactancia e infancia. Aproximadamente la mitad de todos los lactantes se enfrentan al RSV en el primer año de vida, y casi todos en sus primeros dos años. La infección en niños pequeños puede provocar daño pulmonar que persiste durante años y puede contribuir a neumopatía crónica en la madurez (asma sibilante crónica). Los niños más mayores y los adultos sufren de un resfriado común (fuerte) al infectarse con RSV. En la ancianidad, aumenta nuevamente la susceptibilidad, y el RSV se ha visto implicado en un número de brotes de neumonía en los ancianos que da como resultado una mortalidad significativa.

15 La infección con un virus de un subgrupo dado no protege frente a una infección subsiguiente con un aislado del RSV del mismo subgrupo en la siguiente estación invernal. La reinfección con RSV es así habitual, a pesar de la existencia de solamente dos subtipos, A y B.

20 Actualmente solo se han aprobado tres fármacos para el uso contra la infección por RSV. Un primero es ribavirina, un análogo nucleosídico, que proporciona un tratamiento en aerosol para infección grave por RSV en niños hospitalizados. La ruta aerosólica de administración, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la 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 manera preventiva. Ambos son muy caros, y requieren administración parenteral.

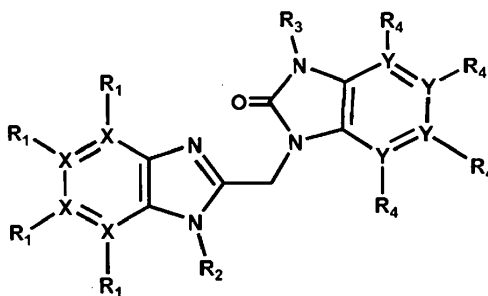
25 Otros intentos para desarrollar una vacuna segura y eficaz contra RSV han fallado hasta ahora. Las vacunas inactivadas fracasaron a la hora de proteger frente a la enfermedad, y de hecho, en algunos casos potenciaron la enfermedad durante la infección subsiguiente. Las vacunas atenuadas se han ensayado con éxito limitado. Claramente existe la necesidad de un fármaco eficaz no tóxico y fácil de administrar contra la replicación del RSV. Sería particularmente preferido proporcionar fármacos contra la replicación del RSV que se pudiesen administrar peroralmente.

30 Una referencia titulada "Agentes antivíricos imidazopiridínicos e imidazopirimidínicos" es el documento WO 01/95910, que, de hecho, se refiere a agentes antivíricos bencimidazólicos. Aquí, los compuestos se presentan por tener actividad antivírica, pero con valores de EC_{50} a lo largo de un amplio intervalo desde 0,001 μ M hasta tan alto como 50 μ M (que normalmente no representa la actividad biológica deseada). Otra referencia, relacionada con agentes antivíricos anti-RSV 2-metil-bencimidazólicos sustituidos, en el mismo intervalo de actividades, es el documento WO 03/053344. Otra referencia de antecedentes relacionada sobre compuestos en el mismo intervalo de actividades es el documento WO 02/26228, sobre agentes antivíricos bencimidazolónicos. Una referencia sobre relaciones de estructura-actividad, con respecto a la inhibición de RSV, de compuestos bencimidazólicos 5-sustituidos es X.A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598.

35 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tienen actividad antivírica. Particularmente, se desearía proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad inhibidora de la replicación del RSV. Además, se desearía conseguir estructuras de compuestos que permitan obtener actividades biológicas antivíricas del orden de magnitud en las regiones más altas de la técnica anterior (es decir, en la parte inferior del intervalo mencionado anteriormente de hasta 50 μ M), y preferiblemente a un nivel de alrededor de la actividad más activa, más preferiblemente de la actividad incluso más fuerte, que los compuestos descritos en la técnica. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antivírica oral.

Sumario de la invención

40 A fin de abordar mejor uno o más de los deseos anteriores, la invención presenta, en un aspecto, compuestos azabencimidazólicos antivíricos representados por la fórmula I, un N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o forma estereoisomérica de los mismos;



fórmula I

en la que cada X es independientemente C o N; al menos un X = N;

cada Y es independientemente C o N;

- 5 R₁ está presente cuando X = C y R₁ se selecciona del grupo de H, halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, N(R₅)₂, CO(R₆), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃, y B(OH)₂; B(O-alquilo de C₁-C₆)₂;

R₁ está ausente cuando X = N

R₂ -(CR₇R₈)_n-R₉;

- 10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₁₀ que incluye opcionalmente un resto de cicloalquilo seleccionado de metilciclopropilo o etilciclopropilo, cicloalquilo de C₃-C₇, alquenilo de C₂-C₁₀, SO₂-R₇, CH₂CF₃ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R₄ está presente cuando Y es C, y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, CO(R₇), COO(R₇), CF₃ y halógeno,

- 15 R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, COOCH₃, y CONHSO₂CH₃;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo de C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo de C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo de C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo de C₃-C₇), y N(alquilo de C₁-C₆)₂;

- 20 R₇ y R₈ se escogen cada uno independientemente de H, alquilo de C₁-C₁₀ que incluye opcionalmente un resto de cicloalquilo seleccionado de metilciclopropilo o etilciclopropilo, cicloalquilo de C₃-C₇, o R₇ y R₈, tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O;

- 25 R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, R₁₀, alquilo de C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₇R₈, COOR₇, CON(R₇)SO₂R₈, CON(R₇)SO₂N(R₇R₈), NR₇R₈, NR₇COOR₈, OCOR₇, O-Bencilo, NR₇SO₂R₈, SO₂NR₇R₈, SO₂R₇, OCONR₇R₈, OCONR₇R₁₀, N(R₇)CON(R₇R₈), N(R₇)COOR₁₀; ftalimido, 2-metil-benzotiofen(1,1)dióxido, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

n es un número entero de 2 a 6;

R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, fenilo, piridina o pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende CF₃, CH₃, OCH₃, OCF₃ o halógeno.

- 30 En una realización según la invención,

- 35 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₁₀ que incluye opcionalmente un resto de cicloalquilo seleccionado de metilciclopropilo o etilciclopropilo, cicloalquilo de C₃-C₇, alquenilo de C₂-C₁₀, SO₂-R₇, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; y R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₇R₈, COOR₇, CON(R₇)SO₂R₈, CON(R₇)SO₂N(R₇R₈), NR₇R₈, NR₇COOR₈, OCOR₇, O-Bencilo, NR₇SO₂R₈, SO₂NR₇R₈, SO₂R₇, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

n es un número entero de 2 a 6.

- 40 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos anteriores para uso en el tratamiento de infecciones por RSV en animales de sangre caliente, preferiblemente seres humanos. En todavía otro aspecto, la invención se basa en el uso de un compuesto como se define anteriormente para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de infecciones por RSV.

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

En todavía otro aspecto, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos definidos anteriormente.

Descripción detallada de la invención

- 5 Las moléculas de fórmula I, a diferencia de la técnica anterior, tienen en un lado (el lado izquierdo en la fórmula como se representa) un resto azabencimidazólico sustituido. En un sentido amplio, la invención se basa en el reconocimiento juicioso de que estos compuestos azabencimidazólicos sustituidos poseen generalmente una actividad inhibidora de RSV interesante. Además, estos compuestos permiten el acceso a actividades anti-RSV en las regiones más altas (es decir, el extremo inferior de los valores de EC_{50}) del intervalo disponible en las referencias mencionadas anteriormente. Particularmente, en base a estos compuestos, se pueden descubrir estructuras moleculares que incluso superan a los compuestos de referencia en términos de actividades biológicas.

10 La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares y con referencia a ciertos ejemplos, pero la invención no está limitada a ellos sino solamente por las reivindicaciones. Cuando en la presente descripción y en las reivindicaciones se use la expresión “que comprende”, no excluye otros elementos o etapas. Cuando se usa un artículo indefinido o definido al referirse a un nombre singular, por ejemplo “un” o “una”, “el”, esto incluye un plural de ese nombre excepto que se establezca específicamente de otro modo.

15 Como se usa aquí, alquilo de C_1-C_6 , como 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.

- 20 Alquilo de C_1-C_{10} , como grupo o parte de 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 de C_{1-6} , y heptilo, octilo, nonilo, 2-metilhexilo, 2-metilheptilo, decilo, 2-metilnonilo, y similares. Opcionalmente, alquilo de C_{1-10} incluye un resto de cicloalquilo, preferiblemente un resto de ciclopropilo, por ejemplo metilciclopropilo, etilciclopropilo, y similares.

- 25 La expresión “alqueno de C_2-C_{10} ”, usada aquí, como grupo o parte de 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;

30 Siempre que un grupo alqueno de C_2-C_{10} está enlazado a un heteroátomo, preferiblemente está enlazado vía un átomo de carbono saturado.

- 35 Alcoxi de C_1-C_6 , como grupo o parte de grupo, define un radical O-alquilo de C_1-C_6 , en el que alquilo de C_1-C_6 tiene, independientemente, el significado dado anteriormente.

Cicloalquilo de C_3-C_7 es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término $-(CR_7R_8)_n$ usado aquí define n repeticiones del subgrupo CR_7R_8 , en el que cada uno de estos subgrupos se define independientemente.

El término halógeno es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 40 Se debería observar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden ser cualesquiera en tal resto en tanto que sea químicamente estable.

Los radicales usados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, excepto que se indique de otro modo. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

- 45 Siempre que se use aquí en lo sucesivo, la expresión “compuestos de fórmula (I)”, o “los presentes compuestos”, o expresiones similares, pretenden incluir los compuestos de fórmula general (I), sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

- 50 La expresión “formas estereoquímicamente isoméricas”, como se usa aquí anteriormente, define todos los compuestos posibles constituidos de los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que

tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de fórmula (I).

5 Excepto que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como en mezcla entre sí, están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

10 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios como se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100%, y muy en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deberían de entender de forma similar, pero teniendo entonces relación con el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

20 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e 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 diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Sus ejemplos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canfosulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

30 Los racematos diastereoméricos de fórmula (I) se pueden obtener separadamente por métodos convencionales. Los métodos de separación físicos apropiados que se pueden emplear ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo cromatografía en columna.

35 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias, o complejos metálicos, y los intermedios usados en la preparación de los mismos, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Una persona experta 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.

La presente invención también está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A título de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

40 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión 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 purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas en el ámbito de la presente invención.

45 Las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables como se mencionan aquí anteriormente pretenden comprender las formas de adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, y ácidos 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 ácidos similares.

55 Contrariamente, dichas formas de sal 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 sales de adición de metales o de aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.

Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio, de calcio, y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

- 5 La expresión sal de adición, como se usa aquí anteriormente, también comprende los solvatos, que los compuestos de fórmula (I) así como sus sales son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares.

- 10 La expresión "amina cuaternaria", como se usa aquí anteriormente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden usar otros agentes reaccionantes con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección se puede introducir usando resinas de intercambio iónico.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido.

- 20 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión, quelantes, complejantes de 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 en el 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 se indican explícitamente en la fórmula anterior, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

- 25 Se apreciará que los compuestos de la invención, con referencia a las partes de mano izquierda y mano derecha mencionadas anteriormente de fórmula I, presentan una amplia variedad de modificaciones.

Sin desviarse del alcance global de la invención, más abajo se explican ciertas realizaciones con más detalle.

En una realización preferida, como máximo dos X son N. En una realización preferida, un X es N. En una realización más preferida, el un X que es N está situado en posición *meta* con respecto al grupo N-R₂ del anillo imidazólico, y dicho N está situado en posición *orto* con respecto al átomo =N- del anillo de imidazol.

- 30 En una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y CH₂-NH₂. En una realización preferida adicional, R₁ en la posición *para* con respecto a C-N-R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y CH₂-NH₂, y todos los otros R₁ son H. En una realización preferida adicional, halógeno es bromo o cloro. En una realización muy preferida, como máximo un R₁ es cloro, y todos los otros R₁ son H. En todavía una realización incluso más preferida, R₁ en la posición *para* con respecto a C-N-R₂ es cloro.

- 35 En otra realización preferida, R₂ comprende una cadena -(CR₇R₈)_n-R₉ en la que R₇ y R₈ son preferiblemente H y n es 2-4. Preferiblemente, R₉ se selecciona del grupo que consiste en OH, alquilo de C₁-C₆, más preferiblemente 2-propilo, alcoxi de C₁-C₆, más preferiblemente metoxi, SO₂R₇, siendo R₇ preferiblemente metilo. Lo más preferible, R₉ es fluoro o CF₃.

- 40 En una realización preferida, R₃ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃-C₇, más preferiblemente ciclopropilo, y un hidrocarburo saturado de 4 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

En una realización preferida, y más preferiblemente conjuntamente con las otras realizaciones preferidas, un Y es N, y los otros Y son C. En una realización muy preferida, el un Y que es N es el Y en posición *para* con respecto a N-R₃.

Preferiblemente, como máximo un R₄ es halógeno, preferiblemente fluoro. Lo más preferible, todos los R₄ son H.

- 45 Los compuestos preferidos son los compuestos enumerados más abajo. Son más preferidos los compuestos número 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 31, 32, 33, 34, 35, y 36. Son muy preferidos los compuestos número 1, 2, 16, 31, 32, y 33.

- 50 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los métodos descritos más abajo, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares a los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados aquí están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos habituales conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos más abajo. Durante cualquiera de las secuencias sintéticas siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas concernidas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores

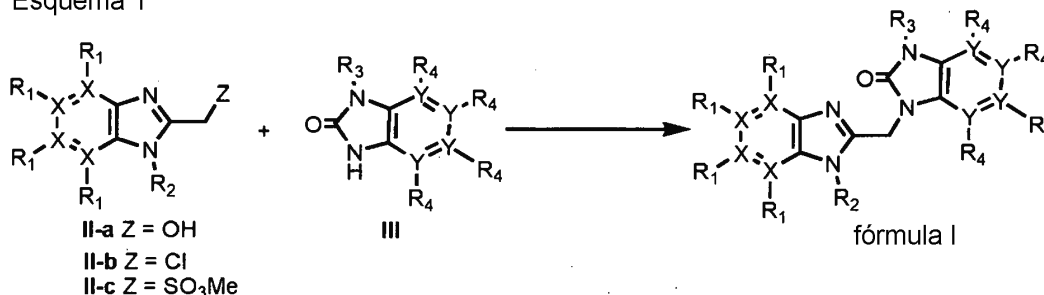
convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los esquemas de reacción explicados aquí más abajo. Excepto que se indique de otro modo, el sustituyente en los esquemas se define como antes. El aislamiento y purificación de los productos se logra mediante procedimientos estándar, que son conocidos por un químico de pericia normal.

El esquema 1 ilustra un método para la preparación de compuestos de fórmula I en los que R₁ a R₄, X e Y se definen como antes.

Haciendo referencia al esquema 1, un compuesto de fórmula I se puede sintetizar acoplado 2-hidroximetilimidazopiridinas II-a con 2-oxoimidazopiridina N³-sustituida o con 2-oxoimidazobenceno N³-sustituido III en un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu que usa azodicarboxilato de diisopropilo y trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Como alternativa, el compuesto de fórmula I se puede preparar mediante desplazamiento de Z, que es un haluro, preferiblemente cloro II-b, o un sulfonato tal como mesilato II-c, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

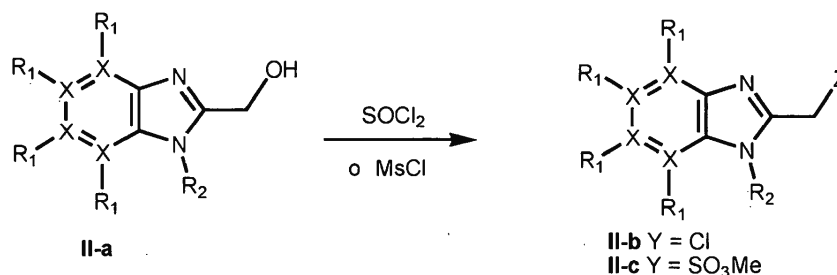
Esquema 1



Preparación del compuesto II-b y II-c

El tratamiento del alcohol II-a con cloruro de tionilo proporciona 2-clorometilimidazopiridinas II-b. Como alternativa, el alcohol II-a se puede transformar en el intermedio II-c mediante una reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano (esquema 2).

Esquema 2

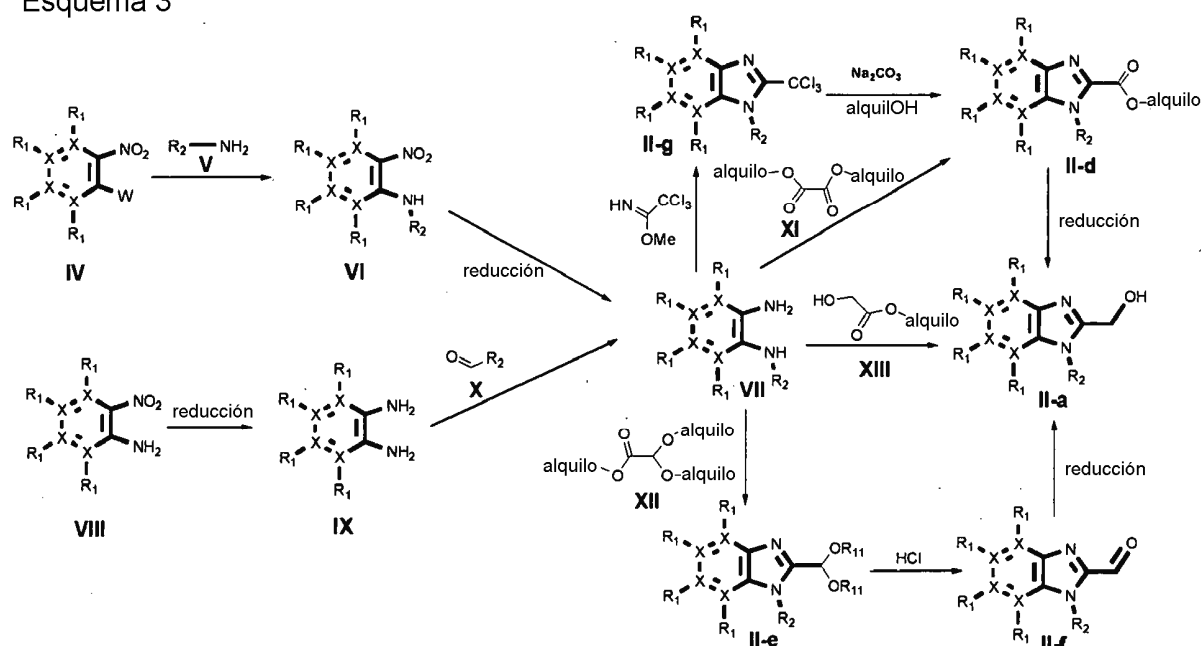


Preparación del compuesto II-a

Los compuestos de fórmula II-a están comercialmente disponibles o se pueden preparar, pero sin limitarse a, mediante procedimientos generales ilustrados mediante el esquema 3, en los que R₁, R₂, X son como se definen anteriormente. Haciendo referencia al esquema 3 más abajo, los haloheteroarilos IV, en los que W es un haluro, preferiblemente flúor, se pueden tratar con aminas primarias de fórmula V en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio y similar, en un disolvente adecuado tal como etanol o diclorometano, a una temperatura de reacción que oscila desde la temperatura ambiente hasta 100°C, para dar compuestos de fórmula VI. La hidrogenación del grupo nitro usando condiciones bien conocidas previamente tales como Pd/C, u otro catalizador, en nitrógeno o Fe/EtOH/CaCl₂, puede producir la diamina de fórmula VII. Como alternativa, la hidrogenación del grupo nitro del compuesto VIII usando condiciones bien conocidas previamente tales como Pd/c, u otro catalizador, en hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl₂, produce la diamina de fórmula IX, que se puede tratar con los aldehídos de fórmula X en presencia de agentes reductores adecuados tales como NaBH(OAc)₃, o Na(CN)BH₃ en disolventes tales como cloruro de metileno, DMF o THF, a alrededor de la temperatura ambiente, para dar compuestos de fórmula VII. El anillo imidazólico se puede formar tratando diaminas VII con ácido glicólico o un éster como XIII en condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a temperatura elevada tal como reflujo, para producir los

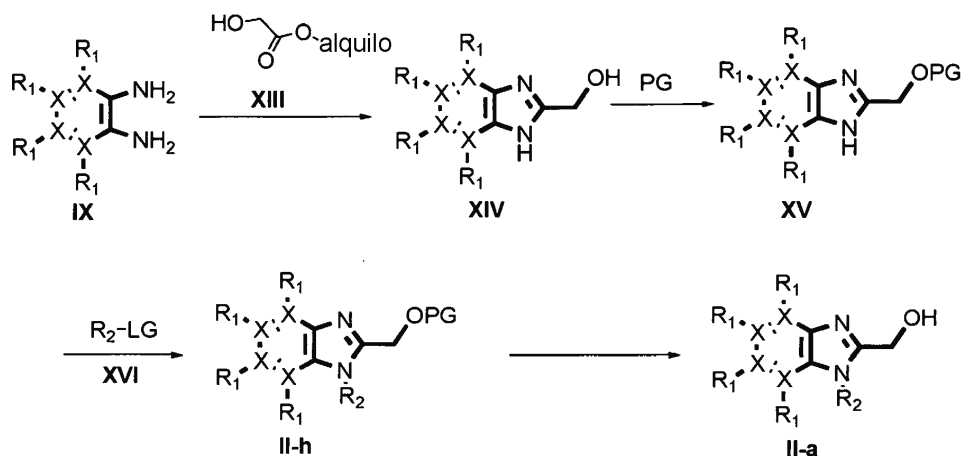
alcoholes de fórmula **II-a**. Como alternativa, las diaminas **VII** se pueden condensar con dialcoxiacetato de fórmula **XII**, en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado tal como metanol, para dar el acetal **II-e**. El acetal de compuestos **II-e** se puede eliminar con ácidos, tal como ácido clorhídrico, para dar los aldehídos de fórmula **II-f**. Los aldehídos resultantes de fórmula **II-f** se pueden reducir a alcoholes usando un agente reductor adecuado tal como NaBH_4 o LiAlH_4 en un disolvente adecuado tal como etanol o THF para producir los alcoholes deseados de fórmula **II-a**. Además, las diaminas **VII** se pueden ciclar con oxalato de dialquilo de fórmula **XI** en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura elevada, con o sin calentamiento por microondas, para producir imidazoles de fórmula **II-d**. Como alternativa, los compuestos de fórmula **II-d** se pueden preparar en una síntesis de dos etapas partiendo de las diaminas **VII**. En primer lugar, la diamina **VII** se puede hacer reaccionar con trihaloacetimidato de alquilo, preferiblemente 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo, en un medio ácido, preferiblemente ácido acético, a una temperatura que oscila entre 25 y 50°C, para producir el compuesto de fórmula **II-g**. En segundo lugar, una reacción de los compuestos de fórmula **II-g** con carbonato metálico, preferiblemente carbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como metanol, conduce a compuestos de fórmula **II-d**. Los compuestos **II-d** se pueden reducir subsiguientemente a los alcoholes deseados de fórmula **II-a** usando un agente reductor adecuado tal como NaBH_4 o LiAlH_4 en un disolvente adecuado tal como etanol o THF.

Esquema 3



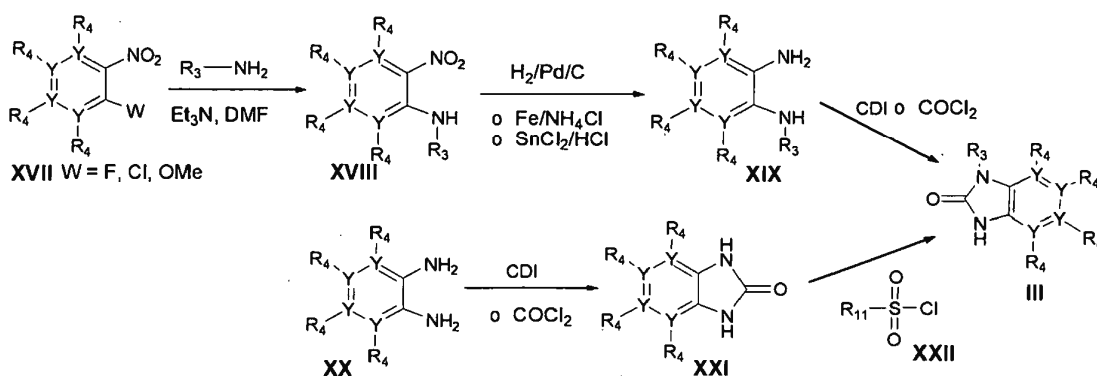
En el esquema 4 se representa una ruta alternativa para la preparación de compuestos de tipo **II-a**. La diamina **IX** se puede acoplar en primer lugar a un ácido alquilglicólico o un éster como **XIII** en condiciones ácidas fuertes, tal como ácido clorhídrico acuoso, a temperatura elevada tal como reflujo, para producir los alcoholes de fórmula **XIV**. Este alcohol se puede proteger mediante un PG, en el que PG es un grupo protector tal como, pero sin limitarse a, un tritilo que da consiguientemente como resultado los compuestos **XV**. Un disolvente adecuado para este tipo de reacciones puede ser, pero sin limitarse a, diclorometano. El tratamiento del compuesto **XV** con el compuesto **XVI**, en el que el LG es un grupo saliente, tal como haluro, preferiblemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, da el compuesto **II-h**. La eliminación del PG en el compuesto **II-h** se puede hacer en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente, sin limitarse a, tal como dioxano, para producir el compuesto **II-a**.

Esquema 4



Los compuestos **III** se pueden sintetizar usando el procedimiento representado en el esquema 5. El desplazamiento de **W**, que es un haluro, preferiblemente flúor, o un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, de nitropiridina o de nitroarilo **XVII** 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 **XVIII**. La reducción del grupo nitro a la amina **XIX** se puede realizar de manera catalítica usando hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, o de una manera estequiométrica usando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado. La ciclación de la diamina **XIX** resultante usando CDI, fosgeno o trifosgeno, en un disolvente tal como acetonitrilo o THF, proporciona 2-oxoimidazopiridina *N*³-sustituida o 2-oxo-imidazobenceno *N*³-sustituido **III**. Como alternativa, el compuesto de tipo **III** se puede preparar partiendo de dianilinas **XX** comercialmente disponibles que se pueden ciclar mediante cierre del anillo con CDI, fosgeno o trifosgeno, y produce intermediarios de tipo **XXI**. La alquilación del nitrógeno de la urea de **XXI** se puede lograr mediante una reacción de Mitsunobu con alcoholes comercialmente disponibles, y la sulfonilación mediante desplazamiento del cloro en los compuestos de tipo **XXII** para producir compuestos de fórmula **III**.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir a las formas de *N*-óxido correspondientes 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 haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de *t*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución contracorriente, cromatografía de líquidos, y similares.

5 Los compuestos de fórmula (I) como se preparan en los procedimientos descritos aquí anteriormente 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 son suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado, respectivamente base quiral. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan
10 subsiguientemente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas mediante álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos, en particular cromatografía de líquidos que usa una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición
15 de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se especifica aquí, o un compuesto de
20 cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I) como se especifica aquí, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para actuar profilácticamente contra, para estabilizar o para reducir la infección vírica, y en particular la infección vírica por RSV, en sujetos infectados o en sujetos que tienen riesgo de ser infectados. En todavía un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se
25 especifica aquí, que comprende mezclar íntimamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se especifica aquí, o de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I) como se especifica aquí.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, o cualquier realización de los mismos, se pueden formular en
30 diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición o complejo metálico, como ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo el cual puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de
35 dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración oral, rectal, percutánea, o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y
40 similares, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas, y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para 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. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el vehículo
45 comprende disolución salina, disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, 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 un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones
50 menores, aditivos los cuales no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar vía inhalación oral o insuflamiento por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración mediante esta vía. De este modo,
55 en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco, prefiriéndose una disolución. Para la administración de los presentes compuestos es adecuado cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos vía inhalación oral o insuflamiento.

De este modo, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para la
60 administración mediante inhalación o insuflamiento 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 vía inhalación de una disolución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. Forma de dosificación unitaria, como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, pastillas, supositorios, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y sus múltiples segregados.

Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivíricas. Las infecciones víricas tratables usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones provocadas por orto- y paramixovirus, y en particular por el virus sincitial respiratorio (RSV) humano y bovino. Además, un número de los compuestos de esta invención son activos frente a cepas mutadas de RSV. Adicionalmente, muchos de los compuestos de esta invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semivida aceptable, AUC y valores pico, y carecen de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular.

La actividad antivírica *in vitro* frente a RSV de los presentes compuestos se ensayó en un ensayo como se describe en la parte experimental de la descripción, y también se puede demostrar en un ensayo de reducción del rendimiento de virus. La actividad antivírica *in vivo* frente a RSV de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de ensayo usando ratas de algodón como se describe en Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

Debido a sus propiedades antivíricas, particularmente a sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier realización de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección vírica, 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 sincitial respiratorio.

Los compuestos de la presente invención, o cualquier realización de los mismos, se pueden usar por lo tanto como medicamentos. Dicho uso como medicamento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con el virus, o a sujetos susceptibles de infecciones víricas, de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección vírica, en particular la infección por RSV.

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 víricas, particularmente infección por RSV.

En general se contempla que una cantidad diaria antivíricamente 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 unitaria, por ejemplo, que contienen 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, peso, sexo, grado de trastorno y estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la actual invención. Los intervalos de cantidades diarias eficaces mencionados aquí anteriormente son por lo tanto solamente unas guías.

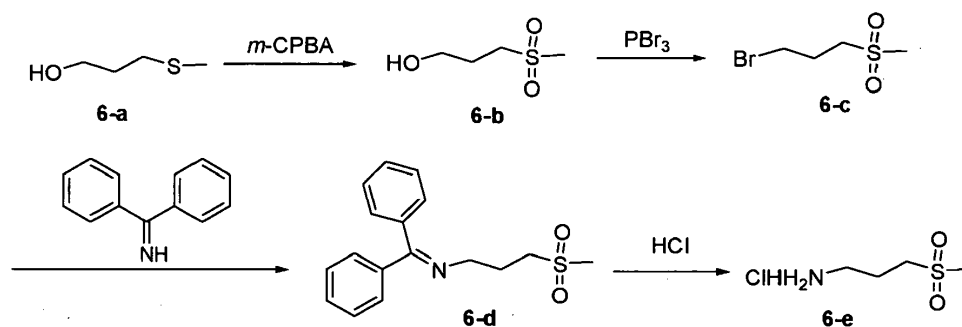
También, la combinación de otro agente antivírico y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como un medicamento. De este modo, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) otro compuesto antivírico, como una preparación combinada para el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

La invención se ilustrará aquí en lo sucesivo con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Síntesis de intermedios

Todos los intermedios necesarios para la síntesis de compuestos diana de fórmula I se sintetizan como se describe en los siguientes esquemas 6 a 14.

Esquema 6: síntesis de hidrocloruro de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina **6-e**Etapa 1: Síntesis de 3-(metilsulfonil)propan-1-ol **6-b**

5 Se disolvió 3-(metiltilio)propan-1-ol **6-a** (200 g, 1900 mmoles, CAS 505-10-2) en CH_2Cl_2 (2000 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C . Se añadió en porciones *m*-CPBA al 85% en agua (970 g, 5700 mmoles, CAS 937-14-4), manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C . Tras la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se purificó mediante columna ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 y después acetato de etilo: metanol = 10:1) para producir el intermedio **6-b** (75 g, 29%).

10 Etapa 2: Síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonil)propano **6-c**

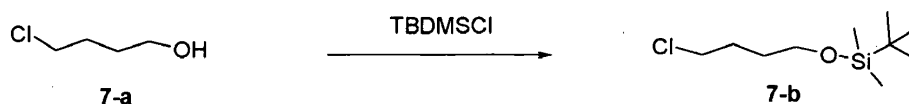
15 El intermedio **6-b** (75 g, 543 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (750 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C . Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (53,6 ml, 570 mmoles), manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C . Tras la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se vertió en agua con hielo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío para producir el compuesto **6-c** del título (77 g, 71%). ^1H RMN (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).

Etapa 3: Síntesis de *N*-(difenilmetileno)-3-(metilsulfonil)propan-aminas **6-d**

20 El intermedio **6-c** (27 g, 134 mmoles) se disolvió en CH_3CN (60 ml). Se añadieron difenilmetanamina (27 g, 148 mmoles) y DIEA (19,6 g, 152 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 4 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con ácido acético acuoso al 50% a 25°C . Se añadió agua (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se evaporaron a vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (4 X 100 ml). La mezcla se trató con metil *tert*-butil éter. El sólido se recogió y se lavó con éter de petróleo. El filtrado se secó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2 :acetato de etilo desde 1:0 hasta 10:1). El compuesto **6-d** del título se obtuvo como un sólido blanco (34 g, 85%).

Etapa 4: Síntesis de hidrocloruro de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina **6-e**

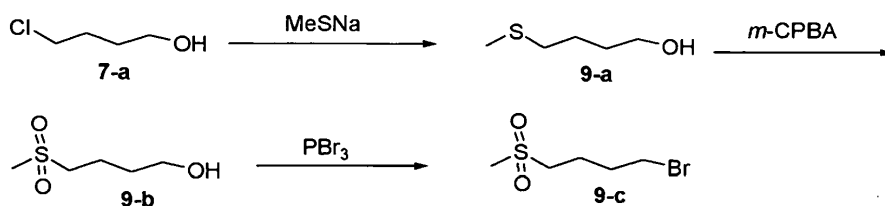
30 El intermedio **6-d** (34 g, 113 mmoles) se disolvió en dioxano (600 ml). La mezcla se enfrió hasta $0-5^\circ\text{C}$, y se añadió gota a gota una disolución de HCl 4N/dioxano (120 ml, 480 mmoles). Tras la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró. El sólido se recogió y se lavó con dioxano. El producto del título **6-e** se obtuvo como un polvo amarillo (11,5 g, 50%).

Esquema 7: síntesis de *tert*-butil(4-clorobutoxi)dimetilsilano **7b**

35 Se disolvió 4-clorobutan-1-ol **7-a** (100 g, 920 mmoles, CAS 928-51-8) en CH_2Cl_2 (1000 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C , y después se añadieron imidazol (81,5, 1200 mmoles) y TBDMS-C1 (152 g, 1010 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se separó por filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 10% de HCl y con salmuera. La disolución resultante se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y después se concentró para producir los compuestos del título **7-b** como un aceite incoloro (100 g, 50%).

Esquema 8: síntesis de 4-(*tert*-butildifenilsiloxi)butan-1-amina **8-b**

- 5 Una mezcla de 4-aminobutan-1-ol **8-a** (50 g, 561 mmoles, CAS 13325-10-5), imidazol (167 g, 2450 mmoles), y *tert*-butilclorodifenilsilano (170 g, 618 mmoles, CAS 58479-61-1) en CH_2Cl_2 (1500 ml) se agitó a 25°C durante 15 horas. La mezcla resultante se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado (2 x 800 ml), con agua (2 x 800 ml) y con salmuera (2 x 500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío. El producto **8-b** se obtuvo como un aceite (200 g, 95%).

Esquema 9: síntesis de 1-bromo-4-(metilsulfonyl)butano **9-c**

- 10 Etapa 1: Síntesis de 4-(metiltio)butan-1-ol **9-a**

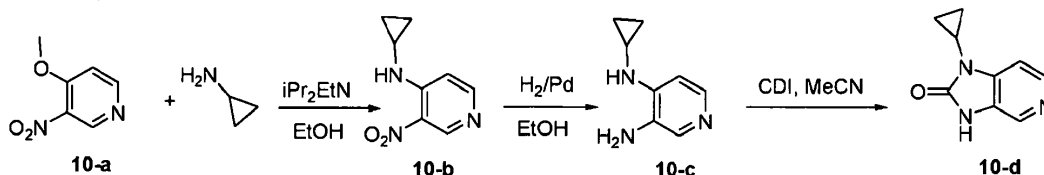
Se añadió 4-clorobutan-1-ol **7-a** (180 g, 1658 mmoles, CAS 928-51-8) a tiometóxido de sodio (656 g, 1965 mmoles, disolución al 21% en agua) a $0\text{-}5^\circ\text{C}$. Tras la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 48 h. La mezcla se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica separada se secó sobre Na_2CO_3 , se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se destiló para producir el alcohol **9-a** como un aceite (144,2 g, 72%).

- 15 Etapa 2: Síntesis de 4-(metilsulfonyl)butan-1-ol **9-b**

20 El intermedio **9-a** (141 g, 1173 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (9000 ml). La mezcla se enfrió hasta $0\text{-}5^\circ\text{C}$. Se añadió *m*-CPBA (483 g, 85% de pureza, 2375 mmoles, CAS 937-14-4) en porciones a $0\text{-}5^\circ\text{C}$. Tras la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se purificó mediante columna ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 y después acetato de etilo:metanol = 10:1). Esto produjo el producto **9-b** (98 g, 65%).

Etapa 3: Síntesis de 1-bromo-4-(metilsulfonyl)butano **9-c**

25 El intermedio **9-b** (98 g, 645 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (1100 ml). La mezcla se enfrió hasta $0\text{-}5^\circ\text{C}$. Se añadió PBr_3 (64 ml, 674 mmoles) gota a gota a $0\text{-}5^\circ\text{C}$. Tras la adición, la mezcla se dejó calentar hasta 25°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera (2 X 500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó a vacío. Se obtuvo el producto **9-c** (84,5 g, 80%).

Esquema 10: síntesis de 1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-d**

Etapa 1: Síntesis de *N*-ciclopropil-3-nitropiridin-4-amina **10-b**

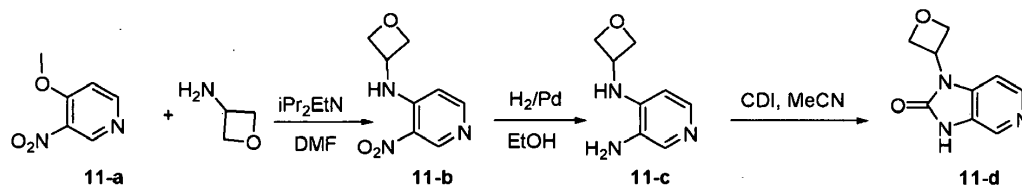
30 La mezcla de 4-metoxi-3-nitropiridina **10-a** (200 g, 1300 mmoles, CAS 31872-62-5), ciclopropilamina (185,5 g, 3250 mmoles) y diisopropil etil amina (336 g, 2600 mmoles) en etanol seco (800 ml) se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C . El sólido se recogió mediante filtración. La torta del filtro se lavó con etanol frío (150 ml). El sólido se secó para producir el compuesto **10-b** del título como un polvo blanco (167 g, 72%).

Etapa 2: Síntesis de *N*¹-ciclopropilpiridin-3,4-diamina **10-c**

Se hidrogenó intermedio **10-b** (167 g, 932 mmoles) en etanol (1400 ml) (50 Psi) a 20°C con Pd al 10% húmedo/C (34 g) como catalizador toda la noche. Tras la captación de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con metil terc-butil éter para producir el compuesto **10-c** del título como un polvo amarillo (133 g, 95%).

5 Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **10-d**

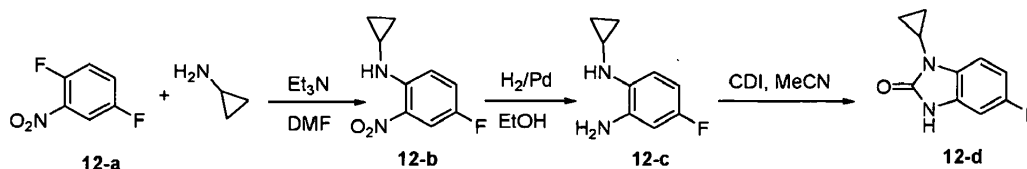
Se añadió carbonildiimidazol (151,8 g, 936 mmoles) a una disolución de intermedio 10-c (133 g, 891,4 mmoles) en CH₃CN (1800 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 10°C y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con CH₃CN (200 ml) para producir el compuesto **10-d** del título como un polvo blanco (101 g, 65%).



10

Esquema 11: Síntesis de 1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **11d**

El compuesto **11-d** se preparó de la misma manera como el compuesto **10-d** usando 3-aminoxetano como material de partida.



15

Esquema 12: síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **12-d**

Etapa 1: Síntesis de *N*-ciclopropil-4-fluoro-2-nitroanilina **12-b**

El 1,4-difluoro-2-nitrobenzene **12-a** (CAS 364-74-9) (15 g, 94,3 mmoles) se disolvió en DMF (500 ml). Se añadió ciclopropil amina (7 ml, 100 mmoles) seguido de trietilamina (30 ml, 217 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda 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 producir el intermedio **12-b** como un sólido naranja (16 g, 86%). $m/z = 197$ (M+H)⁺. ¹H RMN (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).

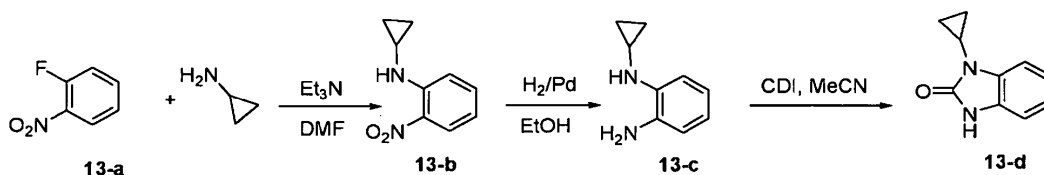
Etapa 2: Síntesis de *N*¹-ciclopropil-4-fluorobenceno-1,2-diamina **12-c**

25 Se hidrogenó intermedio **12-b** (16 g, 82 mmoles) en etanol (200 ml) a temperatura ambiente con Pd al 10% húmedo/C como catalizador toda la noche. Tras la captación de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con etanol para producir el compuesto **12-c** del título como un sólido blanco (12,8 g, 94%). $m/z = 167$ (M+H)⁺.

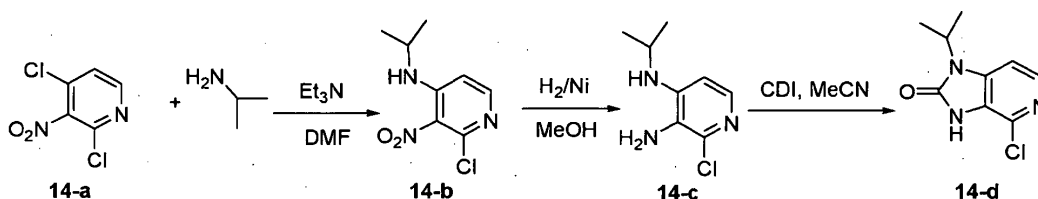
Etapa 3: Síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **12-d**

30 Se añadió carbonildiimidazol (13,15 g, 81 mmoles) a una disolución de intermedio **12-c** (12,8 g, 77,3 mmoles) en CH₃CN (150 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se eliminó, después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/metanol para producir un sólido marrón claro que se trituró en éter dietílico para producir el compuesto **12-d** como un sólido blanco (7,4 g, 50%). $m/z = 193$ (M+H)⁺.

35 ¹H RMN (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 a, 1 H).

Esquema 13: Síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **13-d**

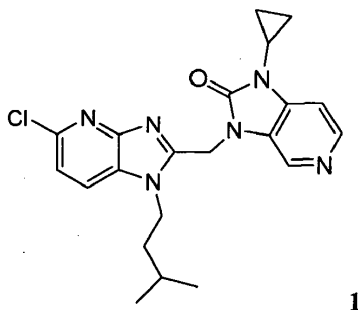
El compuesto **13-d** se preparó de la misma manera como el compuesto **12-d** usando 2-fluoronitrobenceno **13-a** como material de partida.

Esquema 14: síntesis de 4-cloro-1-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **13d**

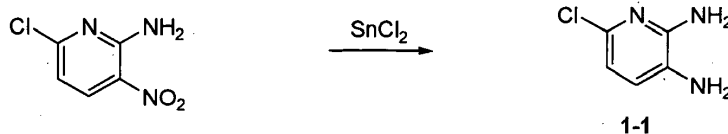
El compuesto **14-d** se preparó de la misma manera como el compuesto **12-d** usando 2,4-dicloro-3-nitropiridina **14-a** e isopropil amina como materiales de partida.

Ejemplo 2

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

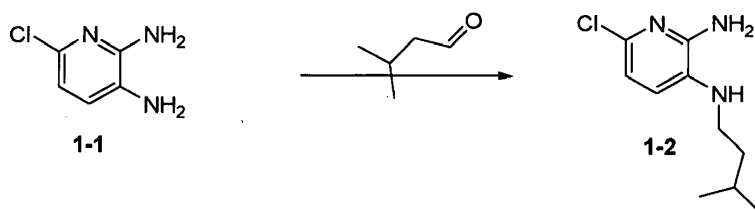


Etapa 1: síntesis de 6-cloropiridin-2,3-diamina **1-1**



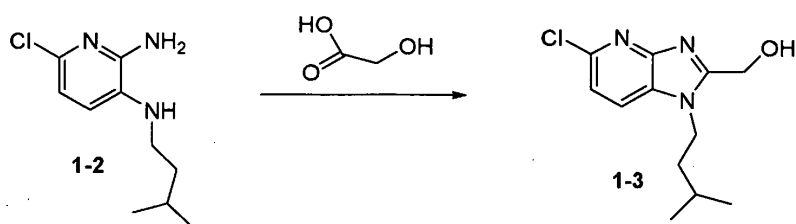
- 15 A una mezcla de acetato de etilo (450 ml) y *terc*-butanol (50 ml), se añadieron 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina (CAS 27048-04-0) (15 g, 86,42 mmoles) y cloruro estannoso deshidratado (CAS 10025-69-1) (97,5 g, 432,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió borohidruro de sodio (1,63 g, 43,21 mmoles), y la mezcla se agitó adicionalmente a 60°C durante otras 3 h. La mezcla se enfrió y se separó del EtOAc en el evaporador giratorio. El residuo resultante se diluyó con agua (350 ml) y se neutralizó hasta pH = 9-10 mediante adición de una disolución acuosa de carbonato de potasio. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se agitó durante 72 horas en una mezcla de EtOAc/heptano 1/1. El precipitado se filtró y se secó a vacío durante 2 horas. El intermedio **1-1** se recogió como un polvo verdoso (9,32 g, 75%). *m/z* = 144 (M+H)⁺.
- 20

Etapa 2: síntesis de 6-cloro-*N*³-isopentilpiridin-2,3-diamina **1-2**



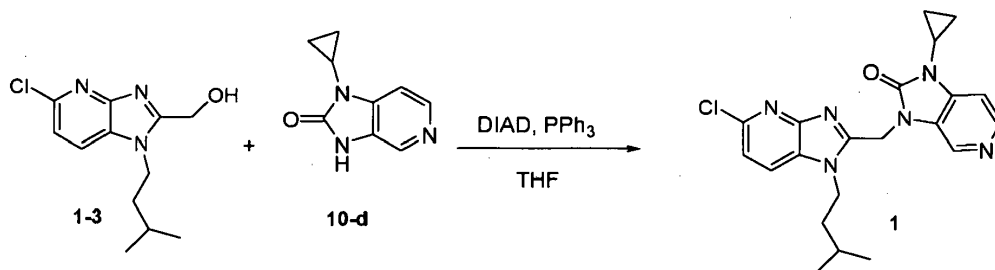
5 El intermedio **1-1** (5 g, 34,82 mmoles) se disolvió en diclorometano (200 ml), y se añadieron ácido acético (20 gotas) y 4-metilpentanal (3 g, 34,8 mmoles, CAS 1119-16-0). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y después se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (22,14 g, 104,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y se añadió gota a gota una disolución al 50% de Na₂CO₃ hasta que se detuvo la evolución de gas. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando heptano/EtOAc 7/3 hasta EtOAc puro. El compuesto **1-2** se recuperó como un sólido blanco y se secó a vacío toda la noche (4,8 g, 65%) *m/z* = 214 (M+H)⁺.

Etapa 3: síntesis de (5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol **1-3**



10 Una mezcla de intermedio **1-2** (4,8 g, 22,46 mmoles) y ácido 2-hidroxiacético (4,27 g, 56,2 mmoles) se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico 3N. La mezcla resultante se hizo básica con amoníaco acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando CH₂Cl₂ hasta EtOAc. El producto **1-3** se aisló como un sólido marrón (3,5 g, 61%). *m/z* = 255 (M+H)⁺.

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

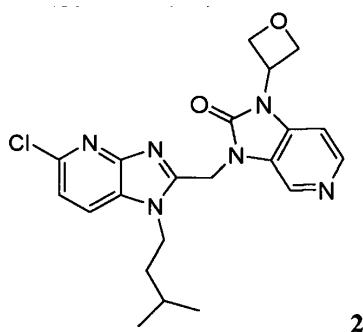


20 A una disolución agitada de intermedio **1-3** (0,29 g, 1,14 mmoles), trifetil fosfina (0,33 g, 1,25 mmoles) y la piridobencimidazolona **10-d** (0,22 g, 1,25 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió DIAD (94%, 0,287 ml, 1,37 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó toda la noche. Tras terminar la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con acetato de etilo/CH₂Cl₂ después CH₂Cl₂/metanol para producir el compuesto **1** del título como un sólido blanco (233 mg, 50%). *m/z* = 412 (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,06 (m, 2 H), 0,99 (d, *J*=6,5 Hz, 6 H), 1,17 (m, 2 H), 1,52 (m, 1 H), 1,64 - 1,76 (m, 2 H), 2,85 - 2,96 (m, 1 H), 4,30 - 4,41 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,13 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H)

Ejemplo 3

30 Síntesis de 3-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **2**

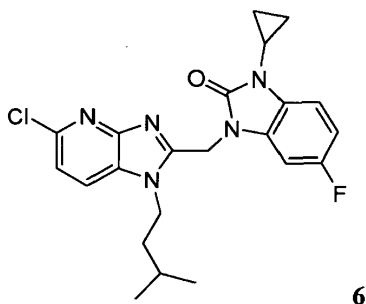


El compuesto **2** se sintetizó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **1-3** y **11-d** como material de partida. $m/z = 428$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 1,70 (m, 1 H), 4,29 - 4,41 (m, 2 H), 5,07 - 5,18 (m, 4 H), 5,40 (s, 2 H), 5,56 - 5,67 (m, 1 H), 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,58 (dd, $J=5,4, 0,6$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H)

Ejemplo 4

Síntesis de 3-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona **6**

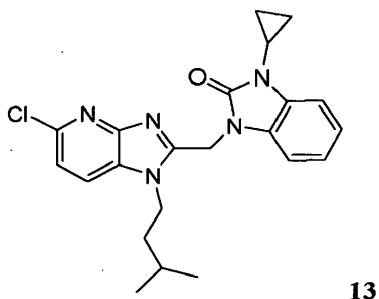


El compuesto **6** se sintetizó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **1-3** y **12-d** como material de partida. $m/z = 429$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,03 (m, 2 H), 0,98 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,65-1,69 (m, 1H), 2,84-2,89 (m, 1 H), 4,34 - 4,42 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,78 (ddd, $J=9,5, 8,7, 2,4$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J=8,7, 4,4$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 5

Síntesis de 3-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3H)-ona **13**

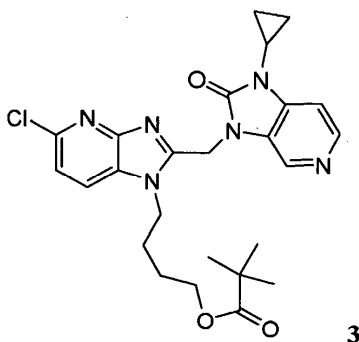


El compuesto **13** se sintetizó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **1-3** y **13-d** como material de partida. $m/z = 411$ (M+H)⁺.

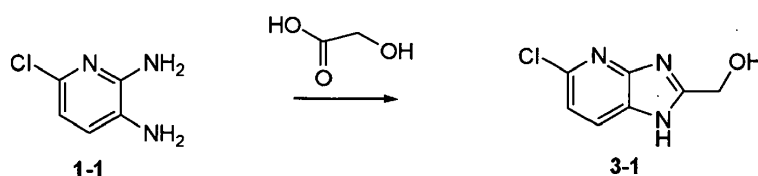
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 0,99 - 1,05 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, 2 H), 1,63 - 1,73 (m, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 4,32 - 4,41 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,01 - 7,12 (m, 2 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,58 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 6

Síntesis de pivalato de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)butilo **3**



Etapa 1: síntesis de (5-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol **3-1**

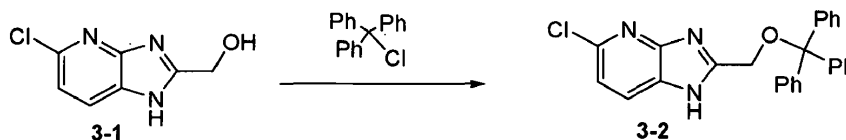


5

Una mezcla de intermedio **1-1** (14,5 g, 101 mmoles) y ácido 2-hidroxiacético (16 g, 210 mmoles) se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta 60°C y se trató con una disolución acuosa de HCl 3N (70 ml), después se basificó hasta pH = 7-8 mediante adición de amoníaco acuoso. La mezcla se filtró, y el sólido se recogió, se lavó con agua y con metil *tert*-butil éter. El producto **3-1** se recogió como un polvo amarillo (17,5 g, 94%). $m/z = 184$ (M+H)⁺.

10

Etapa 2: síntesis de 5-cloro-2-(tritoloximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina **3-2**

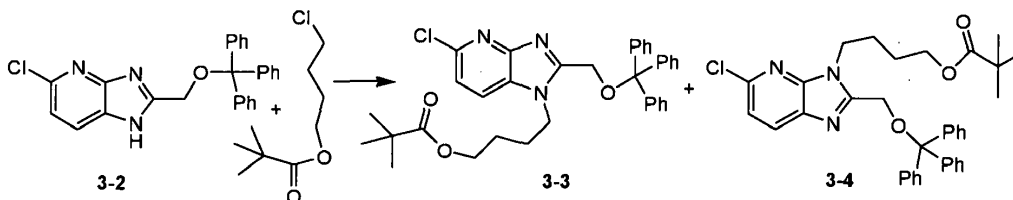


15

Se disolvieron intermedio **3-1** (17,5 g, 95,3 mmoles) y trietilamina (28 ml, 190,6 mmoles) en diclorometano (300 ml). Después, se añadió cloruro de tritilo (40 g, 143 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se filtró. El sólido se recogió y se lavó con diclorometano (500 ml). El filtrado se lavó con disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico (200 ml), y con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta casi sequedad a vacío. El residuo se filtró. El sólido se recogió y se lavó con diclorometano. Se recogió el producto **3-2** (27 g, 68%). $m/z = 426$ (M+H)⁺.

20

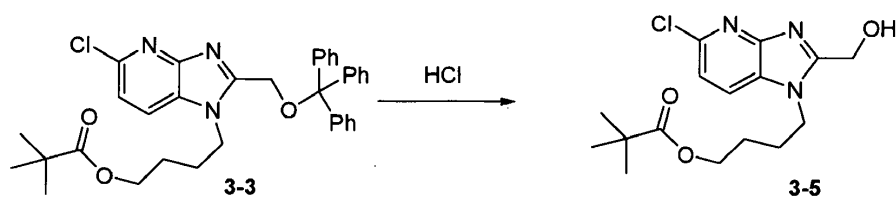
Etapa 3: síntesis de pivalato de 4-(5-cloro-2-(tritoloximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)butilo **3-3**



25

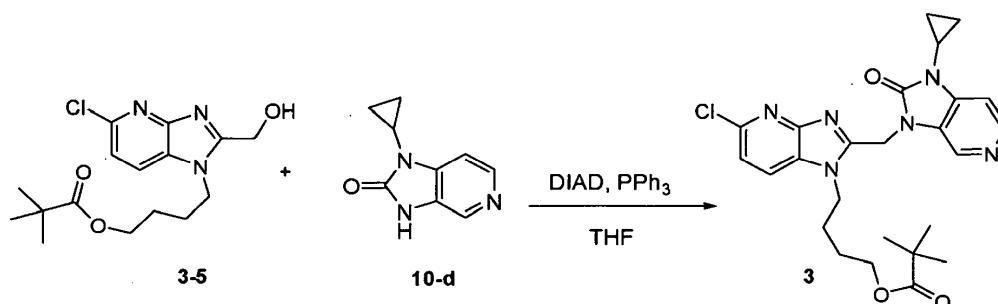
Al intermedio **3-2** (27 g, 63,4 mmoles), pivalato de 4-clorobutilo (19 g, 83,8 mmoles), se añadieron carbonato de cesio (40 g, 122 mmoles) e yoduro de potasio (3 g, 18 mmoles). La mezcla se disolvió en DMF a 25°C y después se calentó hasta 80°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C, se filtró, y el filtrado se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo:éter de petróleo = 1:3). Se recogieron dos isómeros Compuesto **3-3** (5 g) y Compuesto **3-4** (20 g). $m/z = 582$ (M+H)⁺.

Etapa 4: síntesis de pivalato de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)butilo **3-5**



El intermedio **3-3** (5 g, 8,6 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml). Se añadió una disolución de HCl 4N/dioxano (20 ml, 80 mmoles) a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío a $40-45^\circ\text{C}$. El residuo se co-evaporó con CH_2Cl_2 (70 ml). Se añadió diclorometano (70 ml) al residuo. La mezcla se filtró, y el sólido se recogió y se lavó con metil *tert*-butil éter. La sal clorhídrica del producto **3-5** se recogió como un polvo blanco (2,83 g, 86%). Este polvo se disolvió en una mezcla de agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Después se añadió bicarbonato de sodio (1,02 g, 12 mmoles) en porciones a 25°C , y la mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto **3-5** se recogió como un sólido blanco. $m/z = 340$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 5: síntesis de pivalato de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1il)butilo **3**

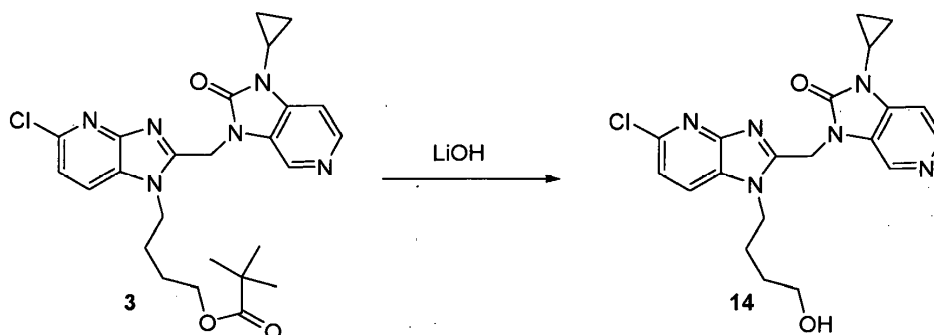


A una disolución agitada de intermedio **3-5** (0,4 g, 1,16 mmoles), trifetil fosfina (0,35 g, 1,34 mmoles) y compuesto **10-d** (0,214 g, 1,22 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió DIAD (94%, 0,264 ml, 1,34 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó toda la noche. Tras la terminación de la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluida con acetato de etilo/ CH_2Cl_2 después CH_2Cl_2 /metanol para producir el compuesto **3** del título como un sólido blanco (360 mg, 60%).

$m/z = 498$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2 H), 1,13 - 1,20 (m, 11 H), 1,66 - 1,85 (m, 4 H), 2,92 (tdd, $J=6,9, 6,9, 3,8, 3,5$ Hz, 1 H), 4,08 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,43 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 7

Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **14**

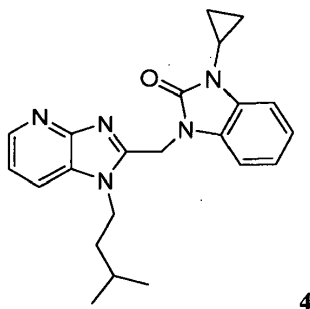


El compuesto **3** (0,29 g, 0,58 mmoles) se disolvió en THF (15 ml), y se añadió hidróxido de litio (40 mg, 1,6 mmoles) disuelto en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y metanol. El compuesto **14** del título se aisló como un polvo blanco (200 mg, 80%). $m/z = 414$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

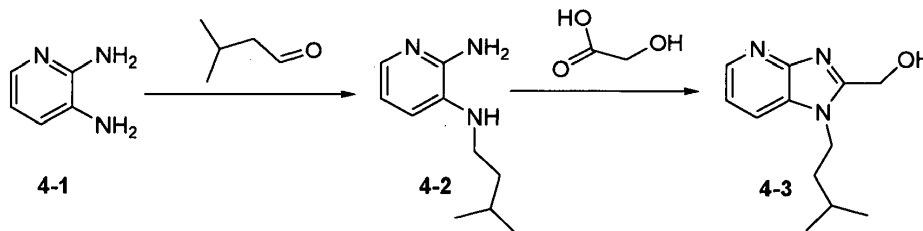
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,94 (m, $J=2,8$ Hz, 2 H), 1,09 (m, $J=5,3$ Hz, 2 H), 1,39 - 1,51 (m, 2 H), 1,73 (quin, $J=7,6$ Hz, 2 H), 3,01 (tt, $J=6,9$, 3,5 Hz, 1 H), 3,39 - 3,45 (m, 2 H), 4,41 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,31 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,28 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H).

Ejemplo 8

- 5 Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **4**



Etapa 1: Síntesis de (1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol **4-3**



- 10 El intermedio **4-3** se preparó de la misma manera como el intermedio **1-3** usando piridin-2,3-diamina **4-1** como material de partida.

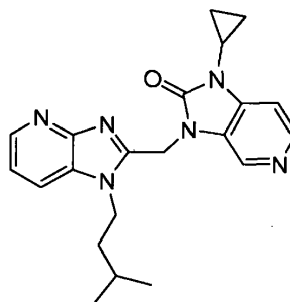
Etapa 2: 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **4**

El compuesto **4** se preparó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **4-3** y **13-d** como material de partida. $m/z = 376$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 0,96 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,10 - 1,19 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 2 H), 1,69 (dquin, $J=13,3$, 6,7, 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 2,89 (tt, $J=6,9$, 3,5 Hz, 1 H), 4,26 - 4,44 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,06 (m, $J=8,8$, 7,5, 1,3 Hz, 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 2 H), 7,54 (dd, $J=7,3$, 1,3 Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1 H), 8,54 (dd, $J=4,8$, 1,3 Hz, 1 H)

Ejemplo 9

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

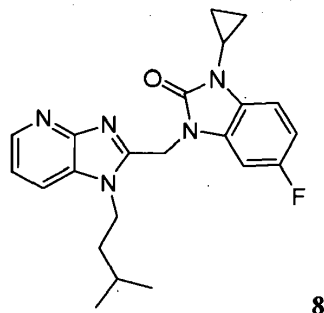


- 20 El compuesto **5** se preparó de la misma manera como el compuesto **4** usando el intermedio **10-d** como material de partida. $m/z = 377$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 25 ^1H RMN (360 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 1,01 (m, 2 H), 0,99 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 2 H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 4,30 - 4,40 (m, 2 H), 5,41 (s, 2 H), 7,13 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J=8,1$, 4,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,54 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H)

Ejemplo 10

Síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **8**

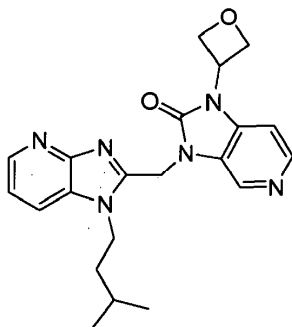
**8**

El compuesto **8** se preparó de la misma manera como el compuesto **4** usando el intermedio **12-d** como material de partida. $m/z = 394$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 0,99 - 1,04 (m, 2 H), 1,08 - 1,18 (m, 2 H), 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,60 - 1,74 (m, 1 H), 2,77 - 2,97 (m, 1 H), 4,25 - 4,46 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 6,78 (m, $J=9,0$, 2,0 Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J=8,7$, 4,4 Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J=8,3$, 4,8 Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J=8,4$, 2,4 Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1 H), 8,55 (dd, $J=4,8$, 1,5 Hz, 1 H)

Ejemplo 11

10 Síntesis de 3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **9**

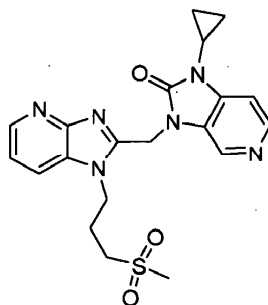
**9**

El compuesto **9** se preparó de la misma manera como el compuesto **4** usando el intermedio **11-d** como material de partida. $m/z = 393$ (M+H)⁺.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 1,62 - 1,77 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 2 H), 5,06 - 5,19 (m, 4 H), 5,43 (s, 2 H), 5,58 - 5,69 (m, 1 H), 7,21 (dd, $J=8,3$, 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,55 (dd, $J=4,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H).

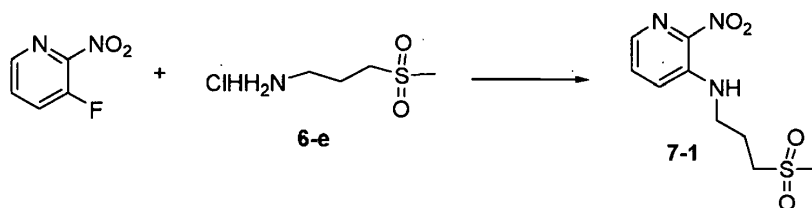
Ejemplo 12

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **7**

**7**

20

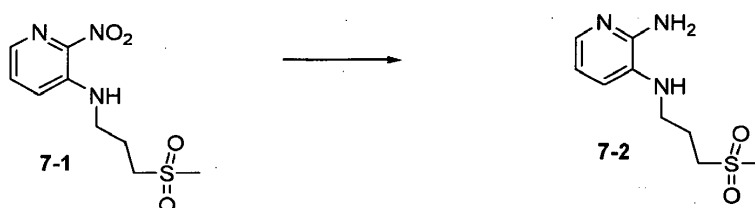
Etapas: síntesis de *N*-(3-metilsulfonyl)propil)-2-nitropiridin-3-amina **7-1**



- 5 Se disolvió 3-fluoro-2-nitropiridina (0,7 g, 4,92 mmoles, CAS 54231-35-5) en DMF (30 ml). Después, se añadió hidrocloreuro de 3-(metilsulfonyl)propan-1-amina **6-e** (0,9 g, 5,2 mmoles) seguido de trietilamina (1,5 ml, 11,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo para producir el intermedio **7-1** como un sólido naranja (1,2 g, 93%).

$m/z = 260 (M+H)^+$.

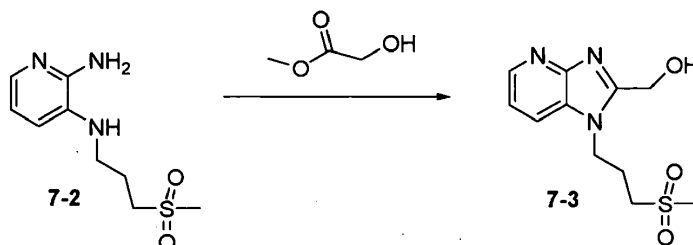
Etapa 2: síntesis de *N*³-(3-metilsulfonyl)propil)piridin-2,3-diamina **7-2**



- 10 Se hidrogenó intermedio **7-1** (1,2 g, 4,62 mmoles) en THF (300 ml) a 20°C con Pd al 10% húmedo/C (0,5 g) como catalizador toda la noche. Tras la captación de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con metil *tert*-butil éter para producir el compuesto **7-2** del título como un polvo amarillo claro (1 g, 94%).

$m/z = 230 (M+H)^+$.

- 15 Etapa 3 síntesis de (1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol **7-3**



- 20 Una mezcla de intermedio **7-2** (1 g, 4,36 mmoles) y 2-hidroxiacetato de metilo (2 ml, 26 mmoles) se agitó a 130°C toda la noche. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La capa acuosa se evaporó, después ambos residuos se mezclaron y se purificaron mediante cromatografía en columna diclorometano/metanol. El producto **7-3** se recogió como un polvo blanco (0,43 g, 36%).
 $m/z = 270 (M+H)^+$.

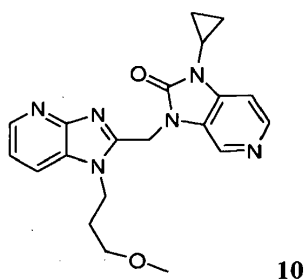
Etapa 4: síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **7**

- 25 El compuesto **7** se preparó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **7-3** y **10-d** como material de partida. $m/z = 427 (M+H)^+$.

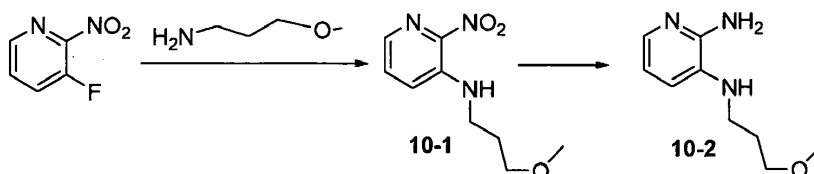
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 - 0,97 (m, 2 H), 1,03 - 1,12 (m, 2 H), 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 3,19 - 3,27 (m, 2 H), 4,52 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 7,29 (m, *J*=5,0 Hz, 2 H), 8,10 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H).

- 30 **Ejemplo 13**

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(3-(metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **10**

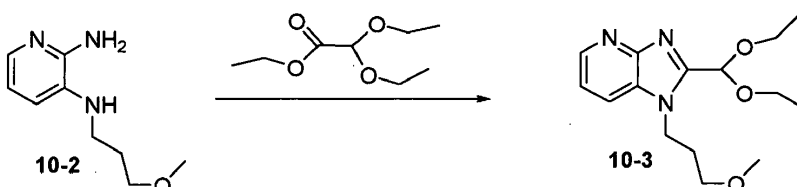


Etapa 1: síntesis de *N*³-(3-metoxipropil)piridin-2,3-diamina **10-2**



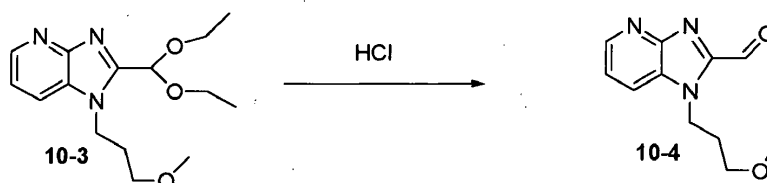
El intermedio **10-2** se preparó de la misma manera como el intermedio **7-2** usando 3-metoxipropan-1-amina como material de partida.

Etapa 2: síntesis de 2-(dietoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina **10-3**



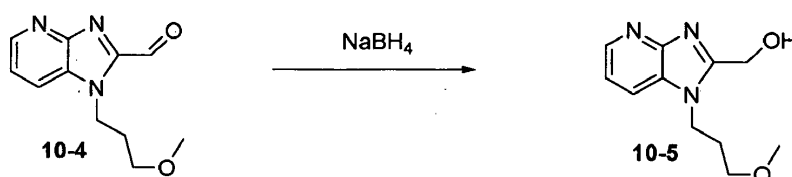
El intermedio **10-2** (10 g, 34,43 mmoles) se disolvió en etanol (70 ml). Después se añadieron 2,2-dietoxiacetato de etilo (7,39 ml, 41,3 mmoles) y etanolato de sodio (14,14 ml, 37,8 mmoles). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 4 días. La disolución oscura se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en agua (300 ml), y se añadió diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/diclorometano. Se recogió el intermedio **10-3** (5,15 g, 48%). *m/z* = 294 (M+H)⁺.

Etapa 3: síntesis de 1-(3-metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carbaldehído **10-4**



Una disolución de intermedio **10-3** (5,15 g, 17,55 mmoles) en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N (79 ml, 79 mmoles) se agitó a 60°C durante 2 días. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se añadieron acetato de etilo y agua. Se añadió una disolución saturada de Na₂CO₃ para ajustar el pH a básico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a vacío. El compuesto **10-4** se recogió como un aceite marrón oscuro (3 g, 76%).

Etapa 4: síntesis de 1-(3-metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol **10-5**



A una disolución de intermedio **10-4** (3 g, 10,4 mmoles) en THF (40 ml) y metanol (40 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,8 g, 21 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El

disolvente se eliminó, después el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), y se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol. El compuesto del título se recogió como un aceite naranja (1 g, 42%). *m/z* = 222 (M+H)⁺.

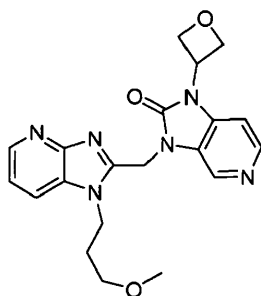
5 Etapa 5 síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(3-(metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **10**

El compuesto **10** se preparó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **10-5** y **10-d** como material de partida *m/z* = 379 (M+H)⁺.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H), 1,03 - 1,14 (m, 2 H), 1,99 (quin, *J*=6,3 Hz, 2 H), 3,00 (tt, *J*=6,8, 3,6 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,29 (t, *J*=5,9 Hz, 2 H), 4,44 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,26 (dd, *J*=8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,97 - 8,06 (m, 1 H), 8,27 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,33 - 8,39 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H).

Ejemplo 14

Síntesis de 3-((1-(3-(metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **12**

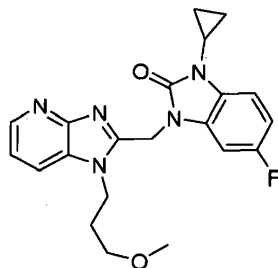


15 El compuesto **12** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** usando el intermedio **11-d** como material de partida *m/z* = 395 (M+H)⁺.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 (quin, *J*=6,3 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,30 (t, *J*=1,0 Hz, 2 H), 4,45 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,93 - 5,04 (m, 2 H), 5,09 (t, *J*=6,7 Hz, 2 H), 5,50 (s, 2 H), 5,53 - 5,64 (m, 1 H), 7,26 (dd, *J*=8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,32 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,36 (dd, *J*=4,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

Ejemplo 15

Síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-(3-(metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **15**

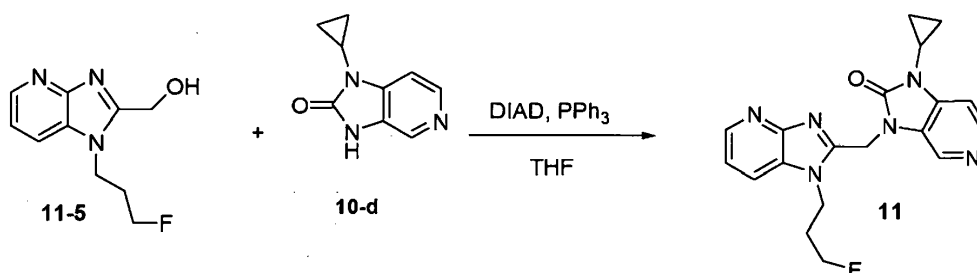


25 El compuesto **15** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** usando el intermedio **12-d** como material de partida *m/z* = 396 (M+H)⁺.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 0,95 (m, 2 H), 1,01 - 1,13 (m, 2 H), 1,97 (m, *J*=6,3, 6,3, 6,3, 6,3 Hz, 2 H), 2,94 (m, *J*=6,8, 6,8, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,25 - 3,29 (m, 2 H), 4,43 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,84 - 6,99 (m, 1 H), 7,17 (dd, *J*=9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J*=1,0 Hz, 1 H), 7,26 (dd, *J*=1,0 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,36 (dd, *J*=4,5, 1,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(3-(fluoropropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **11**



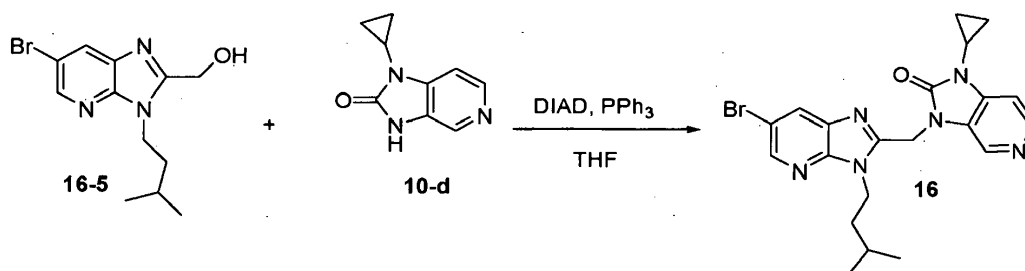
El intermedio **11-5** se preparó de la misma manera como el intermedio **10-5** usando hidrocloreuro de 3-fluoropropan-1-amina (CAS 64068-31-1) y 3-fluoro-2-nitropiridina (CAS 54231-35-35) como materiales de partida.

5 El compuesto **11** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** usando los intermedios **11-5** y **10-d** como material de partida $m/z = 337$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 2 H), 1,02 - 1,11 (m, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 2 H), 3,00 (dt, *J*=6,9, 3,3 Hz, 1 H), 4,39 - 4,63 (m, 4 H), 5,46 (s, 2 H), 7,27 (dd, *J*=8,2, 4,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,37 (dd, *J*=4,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H).

Ejemplo 17

10 Síntesis de 3-((6-bromo-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **16**



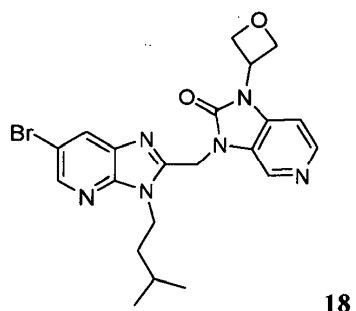
El intermedio **16-5** se preparó siguiendo la síntesis de 5 etapas dadas a conocer para el intermedio **10-5** usando 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (CAS 67443-38-3) y 3-metilbutano-1-amina (CAS 107-85-7) como material de partida.

15 El compuesto **16** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** usando los intermedios **16-5** y **10-d** como material de partida. $m/z = 456$ (M+H)⁺.

20 ¹H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,18 - 1,21 (m, 2 H), 1,54 - 1,62 (m, 2 H), 1,68 (tt, *J*=13,3, 6,6 Hz, 1 H), 2,93 (tdd, *J*=6,9, 6,9, 3,7, 3,5 Hz, 1 H), 4,39 (m, *J*=8,1 Hz, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 7,16 (dd, *J*=5,1, 0,7 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 8,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J*=0,7 Hz, 1 H).

Ejemplo 18

Síntesis de 3-((6-bromo-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **18**

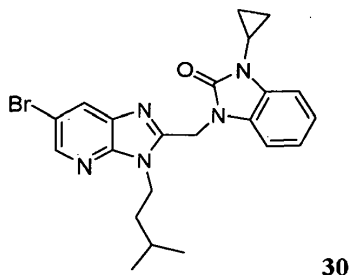


25 El compuesto **18** se preparó de la misma manera como el compuesto **16** usando los intermedios **16-5** y **11-d** como material de partida $m/z = 472$ (M+H)⁺.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,96 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 1,50 - 1,61 (m, 2 H), 1,67 (m, $J=6,5$ Hz, 1 H), 4,26 - 4,49 (m, 2 H), 5,02 - 5,24 (m, 4 H), 5,38 (s, 2 H), 5,65 (tdd, $J=7,6, 7,6, 5,9, 5,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,31 - 8,50 (m, 2 H), 8,66 (s, 1 H)

Ejemplo 19

- 5 Síntesis de 1-((6-bromo-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **30**

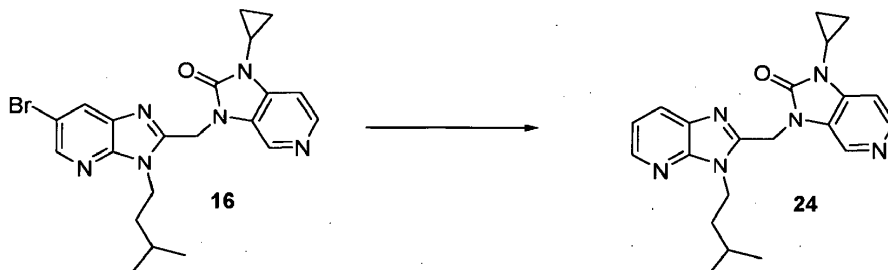


El compuesto **30** se preparó de la misma manera como el compuesto **16** usando los intermedios **16-5** y **13-d** como material de partida $m/z = 455$ (M+H)⁺.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 1,00 - 1,07 (m, 2 H), 1,14(m, $J=7,3, 1,5$ Hz, 2 H), 1,41 - 1,54 (m, 2 H), 1,66 (m, $J=13,4, 6,6, 6,6, 6,6$ Hz, 1 H), 2,90 (tdd, $J=6,9, 6,9, 3,8, 3,5$ Hz, 1 H), 4,32 - 4,46 (m, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 7,03 (m, $J=7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 7,09 (td, $J=7,7, 1,3$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J=7,7, 0,6$ Hz, 1 H), 7,28 (dd, $J=7,7, 0,6$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H)

Ejemplo 20

- 15 Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **24**

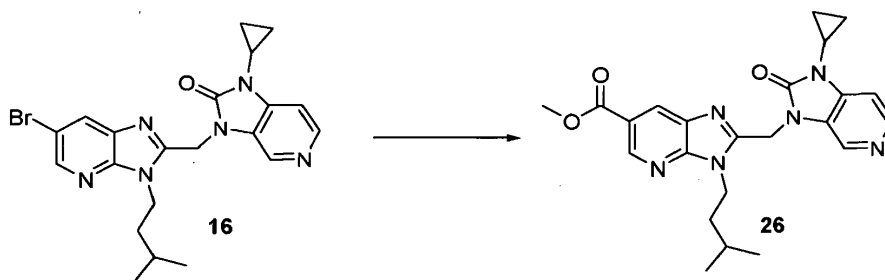


- 20 Al intermedio **16** (0,49 g, 1,09 mmoles) en metanol (30 ml) se añadieron acetato de potasio (0,128 g, 1,3 mmoles), tiofenol (0,5 ml) y Pd al 10% húmedo/C (0,2 g). La mezcla de reacción se agitó a 25°C en una atmósfera de hidrógeno. Tras la captación de H₂ (1 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en agua y diclorometano. La mezcla resultante se extrajo sucesivamente con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol. El compuesto **24** del título se recogió como un polvo blanco (333 mg, 81%). $m/z = 377$ (M+H)⁺.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 1,03-1,06 (m, 2 H), 1,15 - 1,21 (m, 2 H), 1,51 - 1,60 (m, 2 H), 1,67-1,71 (m, 1 H), 2,9-2,95 (m, 1 H), 4,37 - 4,44 (m, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 7,14 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,22 (dd, $J=8,0, 4,8$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J=8,2, 1,4$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,38 (dd, $J=4,8, 1,5$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H)

Ejemplo 21

- 30 Síntesis de 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo **26**



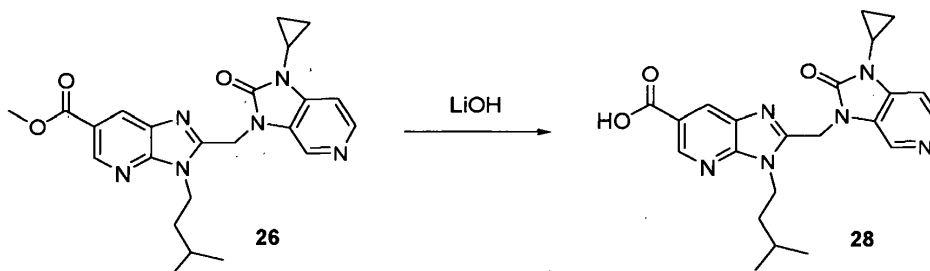
La mezcla de compuesto **16** (1 g, 2,15 mmoles), paladio acetato de (9,8 mg, 0,043 mmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (35,4 mg, 0,086 mmoles), acetato de potasio (316 mg, 3,22 mmoles) y metanol (10 ml) en THF (100 ml) se cargó en un autoclave en una atmósfera de nitrógeno.

- 5 El autoclave se cerró y se presurizó a 20 bares de monóxido de carbono, y la reacción se llevó a cabo durante 16 horas a 125°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró sobre un acrodisk. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/metanol. El compuesto **26** del título se recogió como un polvo blanco (870 mg, 91%). $m/z = 435$ (M+H)⁺.

10 ¹H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,18 (m, $J=5,9$ Hz, 2 H), 1,52 - 1,61 (m, 2 H), 1,61 - 1,78 (m, 1 H), 2,93 (td, $J=6,9, 6,9, 3,7, 3,5$ Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,35 - 4,50 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,16 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,35 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 9,06 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H)

Ejemplo 22

Síntesis de ácido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxílico **28**

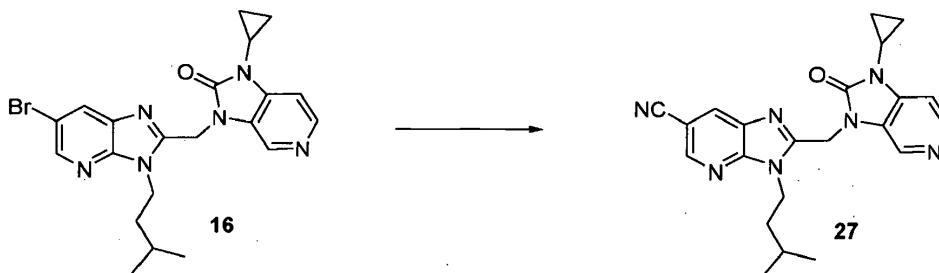


- 15 El compuesto **26** (0,84 g, 1,89 mmoles) se disolvió en THF (15 ml), y se añadió hidróxido de litio (544 mg, 22,7 mmoles) disuelto en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El pH de la mezcla resultante se ajustó a pH = 4 mediante adición de una disolución 1 M de ácido clorhídrico. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El compuesto **28** del título se aisló como un polvo blanco (690 mg, 84%). $m/z = 421$ (M+H)⁺.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (d, $J=5,8$ Hz, 8 H), 1,081- 1,12 (m, 2 H), 1,60 - 1,65 (m, 3 H), 3,00 (s a, 1 H), 4,40 - 4,45 (m, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 7,30 (d, $J=5,3$ Hz, 2 H), 8,27 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,43 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 8,91 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H)

Ejemplo 23

- 25 Síntesis de 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carbonitrilo **27**



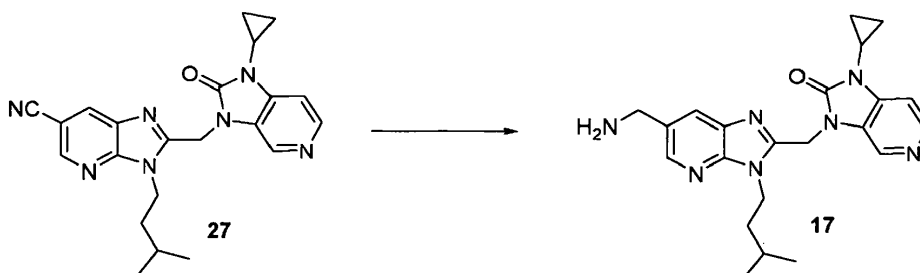
La mezcla de compuesto **16** (0,5 g, 1 mmoles), dicloro(difenilfosfino-ferroceno)paladio (78,7 mg, 0,108 mmoles), dicianocinc (0,505 g, 4,3 mmoles) y trietil amina (0,6 ml, 4,3 mmoles) en dioxano (10 ml) en una atmósfera de

nitrógeno se irradió durante 1 h en un reactor de microondas a 125°C. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se filtró sobre dicalita. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc/MeOH 8-2. El compuesto **27** del título se aisló como un sólido blanco (200 mg, 45%). $m/z = 402$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,08 (m, 2 H), 1,03 (d, $J=6,2$ Hz, 6 H), 1,17- 1,29 (m, 3 H), 1,64 - 1,80 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 2 H), 5,44 (s, 2 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 8,17 - 8,33 (m, 1 H), 8,49 - 8,58 (m, 1 H), 8,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,89 - 8,99 (m, 1 H)

Ejemplo 24

- 10 Síntesis de 3-((6-(aminometil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **17**

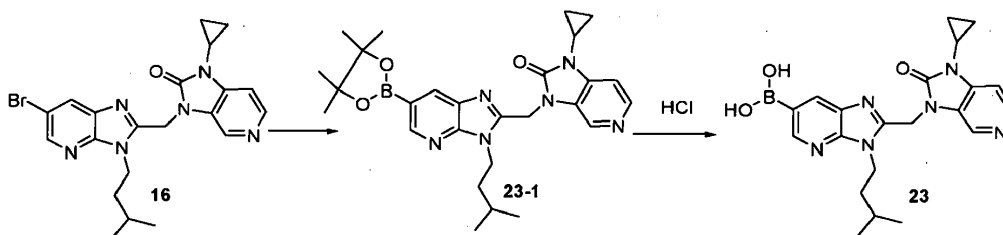


- 15 El compuesto **27** (125 mg, 0,31 mmoles) en metanol/NH₃ (100 ml) se hidrogenó a 20°C con níquel Raney (50 mg) como catalizador toda la noche. Tras la captación de H₂ (2 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/MeOH/NH₃. El compuesto **17** del título se aisló como un sólido blanco (25,5 mg, 20%). $m/z = 406$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (d, $J=6,3$ Hz, 8 H), 1,03 - 1,13 (m, 2 H), 1,45 - 1,69 (m, 3 H), 2,99 (td, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 4,26 - 4,41 (m, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,29 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

Ejemplo 25

- 20 Síntesis de ácido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilborónico **23**

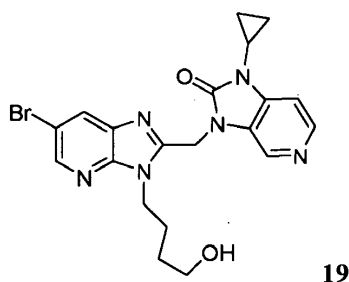


- 25 La mezcla de compuesto **16** (0,5 g, 1 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,382 g, 1,5 mmoles) y acetato de potasio (0,16 g, 1,6 mmoles) en dioxano (20 ml) en una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla resultante se añadió dicloro(difenilfosferoceno)paladio (39 mg, 0,05 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 115°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después el disolvente se eliminó. El residuo (**23-1**) se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (1,7 ml, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (30 ml), el pH se ajustó a pH = 7 mediante adición de una disolución 7N de amoníaco en metanol. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El compuesto **23** del título se aisló como un sólido blanco (309 mg, 67%). $m/z = 421$ (M+H)⁺.

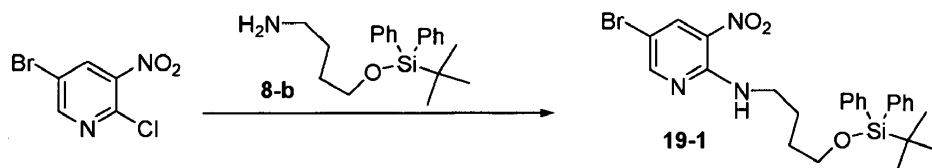
- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (d, $J=6,5$ Hz, 8 H), 1,08 - 1,16 (m, 2 H), 1,47 - 1,71 (m, 3 H), 2,99 (td, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 4,35 (m, $J=7,8$ Hz, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 7,29 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 8,25 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,68 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 26

Síntesis de 3-((6-bromo-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **19**

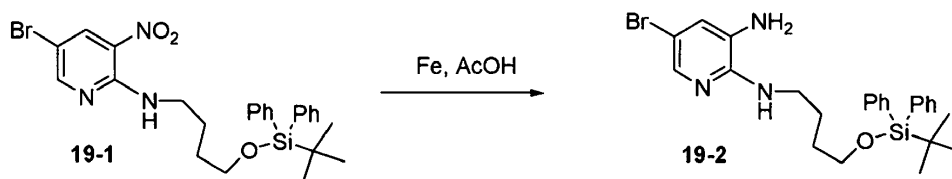


Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-N-(4-(*tert*-butildifenilsililo)butil)-3-nitropiridin-2-amina **19-1**



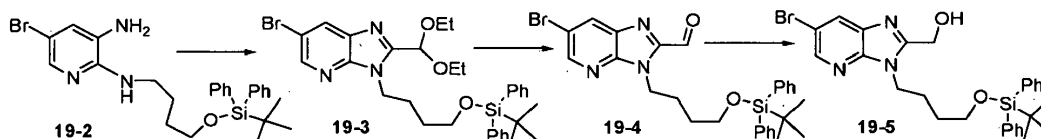
5 Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (CAS 67443-38-3) (33 g, 101 mmoles), 4-(*tert*-butildifenilsililo)butan-1-amina **8-b** (20 g, 84,2 mmoles), carbonato de potasio (23,3 g, 168 mmoles) y yoduro de potasio (1,4 g, 8,4 mmoles) en CH₃CN (200 ml) se agitó a 20°C durante 15 h. La mezcla resultante se trató con CH₂Cl₂ (400 ml) y con agua (400 ml). La capa acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el intermedio **19-1** (44 g, 90%). *m/z* = 530 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-N²-(4-(*tert*-butildifenilsililo)butil)piridin-2,3-diamina **19-2**



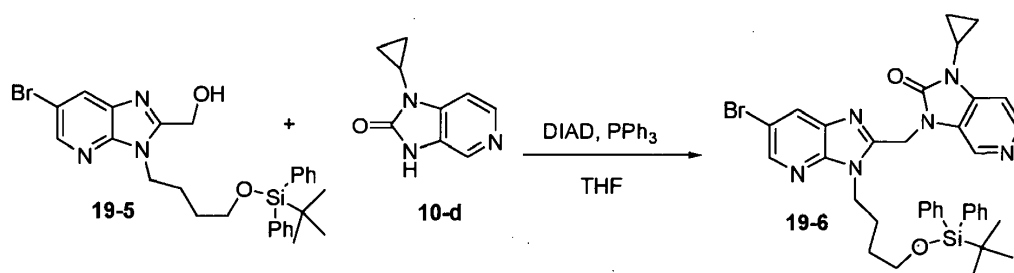
15 Se disolvió intermedio **19-1** (48 g, 84 mmoles) en ácido acético (270 ml) y agua (25 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 50°C. Se añadió hierro (Fe) (36,1 g, 647 mmoles) muy lentamente a la mezcla en 20 min. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (400 ml), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita. El residuo recogido en el filtro se lavó con agua. El filtrado se trató con acetato de etilo (2 X 300 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 X 400 ml) y con salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno a vacío para dar intermedio **19-2** (40 g, 90%).

Etapa 3, 4 y 5: síntesis de (6-bromo-3-(4-(*tert*-butildifenilsililo)butil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanol **19-5**



20 El intermedio **19-5** se preparó de la misma manera como el intermedio **10-5** en una síntesis de 3 etapas, partiendo del intermedio **19-2**

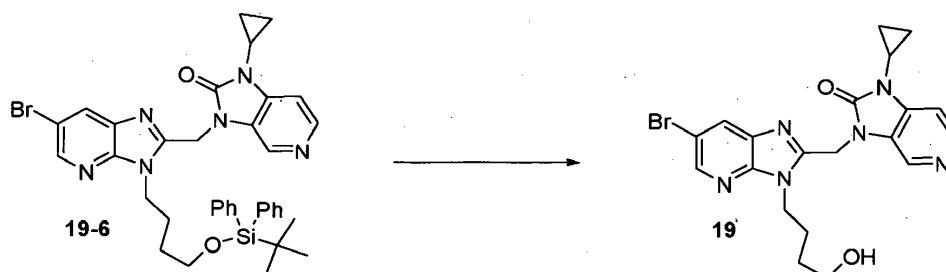
Etapa 6: síntesis de 3-((6-bromo-3-(4-(*tert*-butildifenilsililo)butil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **19-6**



El intermedio **19-6** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** usando los intermedios **19-5** y **10-d** como material de partida $m/z = 696 (M+H)^+$.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 - 1,05 (m, 11 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 1,51 - 1,58 (m, 2 H), 1,73 - 1,91 (m, 2 H), 2,87 (tdd, $J=6,9, 6,9, 3,8, 3,5$ Hz, 1 H), 3,63 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,42 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,09 (dd, $J=5,3, 0,5$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 4 H), 7,38 (m, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 4 H), 8,15 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,38 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H)

Etapa 7 síntesis de 3-((6-bromo-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **19**

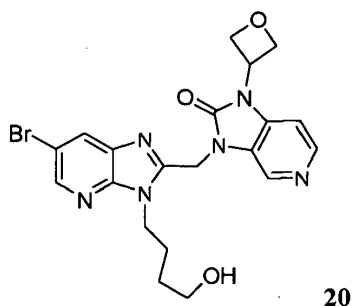


El intermedio **19-6** (1,65 g, 2,32 mmoles) se disolvió en metanol (40 ml), y después se añadió fluoruro de amonio (0,206 g, 5,58 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 56 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol para producir el producto como un sólido blanco (1 g, 92%). $m/z = 458 (M+H)^+$.

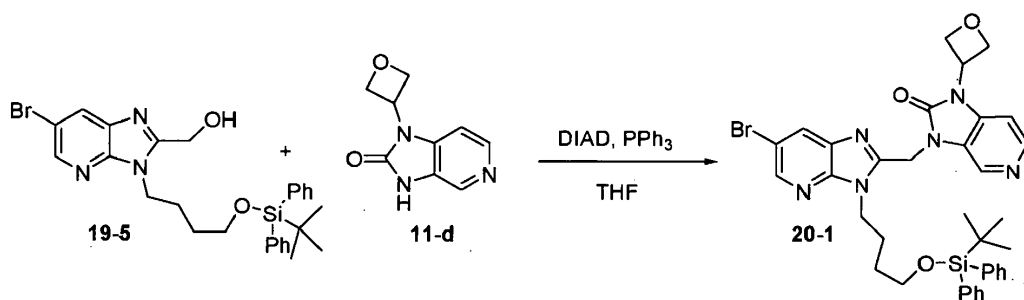
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H), 1,07 (m, $J=2,0$ Hz, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 2 H), 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 3,00 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 4,37 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 4,44 (t, $J=5,1$ Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 7,29 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H), 8,44 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H)

20 Ejemplo 27

Síntesis de 3-((6-bromo-3-(4-(*terc*-butildifenilsililo)butil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **20**



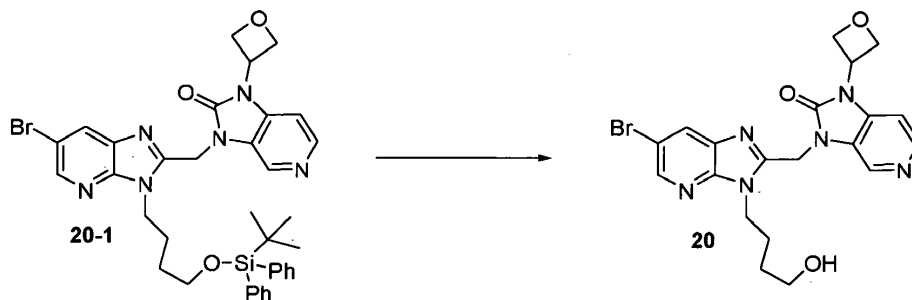
Etapa 1. Síntesis de 3-((6-bromo-3-(4-(*terc*-butildifenilsililo)butil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **20-1**



El intermedio **20-1** se preparó de la misma manera como el intermedio **19-6** usando los intermedios **19-5** y **11-d** como material de partida. $m/z = 712$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,01 (s, 9 H), 1,56 (s, 2 H), 1,86 (m, $J=7,6, 7,6, 7,6, 7,6$ Hz, 2 H), 3,64 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,40 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 5,03 - 5,13 (m, 4 H), 5,33 (s, 2 H), 5,51 - 5,63 (m, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 4 H), 7,39 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 7,54 - 7,58 (m, 1 H), 7,61 (dd, $J=8,0, 1,5$ Hz, 4 H), 8,15 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H)

Etapla 2: síntesis de 3-((6-bromo-3-(4-hidroxibutil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **20**

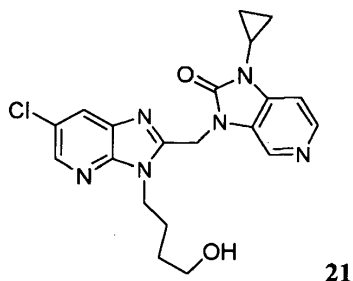


El compuesto **20** se preparó de la misma manera como el compuesto **19** usando los intermedios **20-1** como material de partida $m/z = 474$ (M+H)⁺.

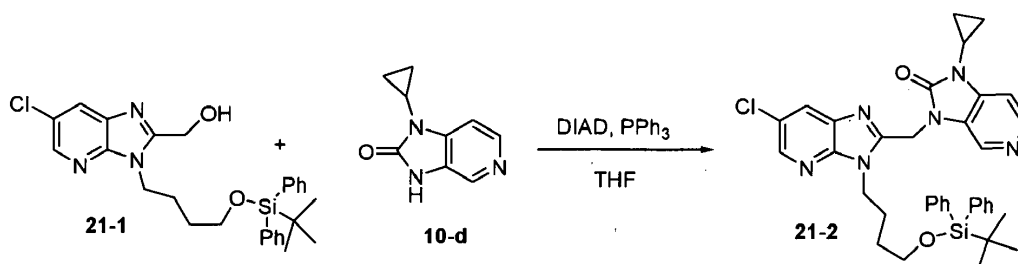
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,56 - 1,67 (m, 2 H), 1,86 (cd, $J=7,6, 7,4$ Hz, 2 H), 2,22 (s a, 1 H), 3,69 (t, $J=6,0$ Hz, 2 H), 4,38 - 4,51 (m, 2 H), 5,04 - 5,21 (m, 4 H), 5,40 (s, 2 H), 5,62 (tt, $J=7,7, 5,8$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J=5,4, 0,6$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,32 - 8,49 (m, 2 H), 8,73 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 28

Síntesis de 3-((6-cloro-3-(4-(*terc*-butildifenilsililoxi)butil)-6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **21**



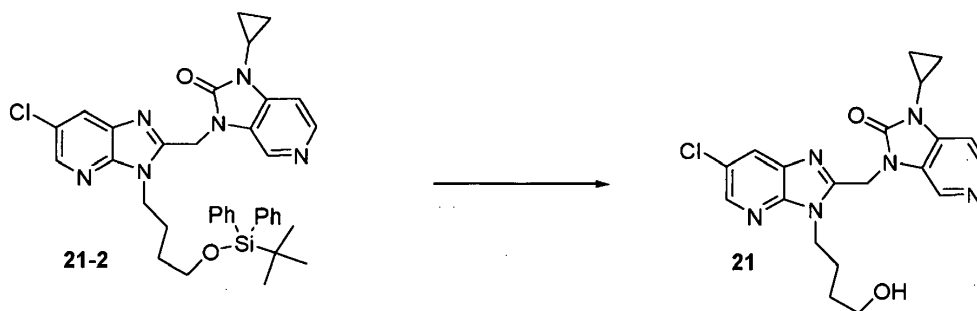
Etapla 1: Síntesis de 3-((3-(4-(*terc*-butildifenilsililoxi)butil)-6-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **21-2**



El intermedio **21-1** se preparó de la misma manera como el intermedio **19-5** en una síntesis de 5 etapas usando 2,5-dicloro-3-nitropiridina (CAS 21427-62-3) como material de partida. El intermedio **21-2** se preparó de la misma manera como el intermedio **19-6** usando los intermedios **21-1** y **10-d** como material de partida $m/z = 652$ (M+H)⁺.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 11 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 1,46 - 1,64 (m, 2 H), 1,82 - 1,91 (m, 2 H), 2,88 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,63 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 4,43 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,09 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 4 H), 7,38 (m, $J=7,3$ Hz, 2 H), 7,60 (dd, $J=7,9, 1,4$ Hz, 4 H), 8,00 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H)

- 10 Etapa 2: síntesis de 3-((6-cloro-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **21**

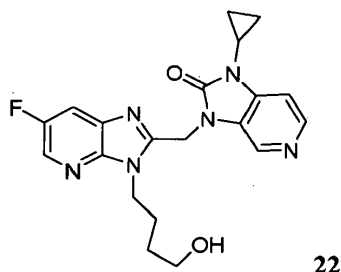


El compuesto **21** se preparó de la misma manera como el compuesto **19** usando los intermedios **21-2** como material de partida $m/z = 414$ (M+H)⁺,

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,98 - 1,06 (m, 2 H), 1,17 - 1,21 (m, 2 H), 1,64 - 1,68 (m, 2 H), 1,84 - 1,91 (m, 2 H), 2,36 - 2,41 (m, 1 H), 2,95 - 3,01 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,71 (c, $J=5,9$ Hz, 2 H), 4,41 - 4,50 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,15 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,35 δ (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H)

Ejemplo 29

- 20 Síntesis de 1-ciclopropil-3-((6-fluoro-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **22**



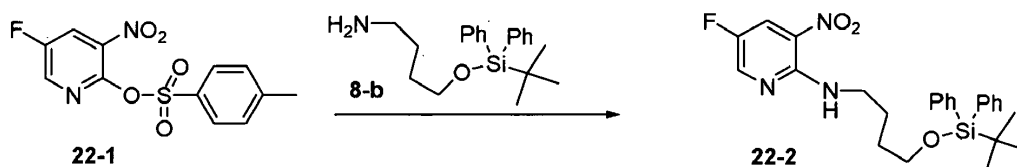
Etapa 1: Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 5-fluoro-3-nitropiridin-2-ilo **22-1**



- 25 A una mezcla de 5-fluoro-3-nitropiridin-2-ol (24,2 g, 153 mmoles, CAS 136888-20-3), cloruro de tosilo (33,4 g, 176 mmoles) en diclorometano (1000 ml) se añadió a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, trietil amina

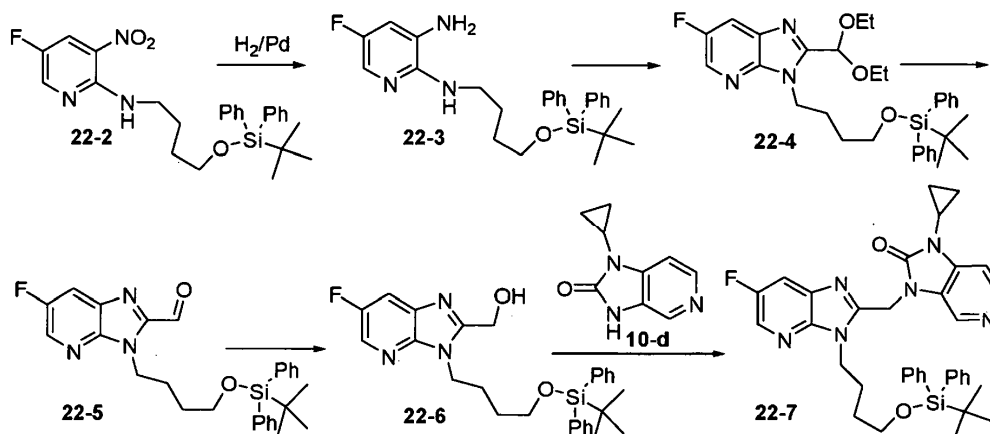
(44 ml, 304 mmoles). Al final de la adición, se añadió DMAP (3,7 g, 30 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h. Se añadió diclorometano (500 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 X 500 ml) y con salmuera (500 ml). La capa acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron a través de una almohadilla de sílice (50 g). El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂) para dar intermedio **22-1** (34 g, 67 %).

Etapas 2: Síntesis de *N*-(4-(*tert*-butildifenilsililo)butil)-5-fluoro-3-nitropiridin-2-amina **22-2**



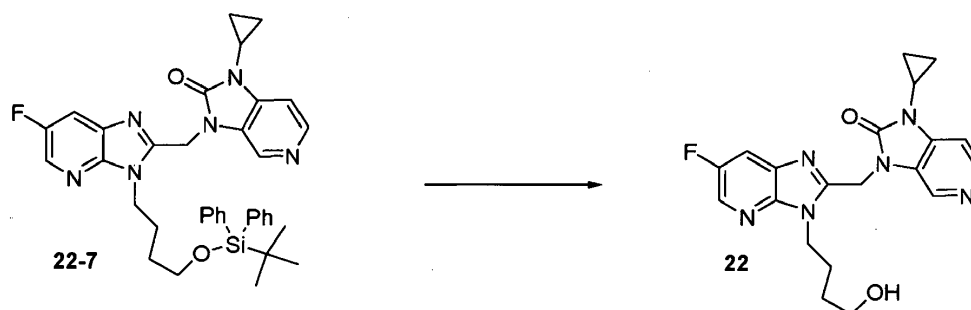
El intermedio **22-2** se preparó de la misma manera como el intermedio **19-1** usando los intermedios **22-1** y **8-b** como material de partida

Etapas 3, 4, 5, 6 y 7: síntesis de 3-((3-(4-(*tert*-butildifenilsililo)butil)-6-fluoro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **22-7**



El intermedio **22-7** se preparó de la misma manera como el intermedio **19-5** en una síntesis de 5 etapas usando el intermedio **22-2** como material de partida. $m/z = 635$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,95 - 1,12 (m, 2H), 1,00 (s, 9 H), 1,09 - 1,17 (m, 2 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 2,88 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,64 (t, $J=6,3$ Hz, 2 H), 4,43 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,09 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 6 H), 7,58 - 7,64 (m, 4 H), 7,72 (dd, $J=8,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H)

Etapas 8: Síntesis de 1-ciclopropil-3-((6-fluoro-3-(4-hidroxibutil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **22**

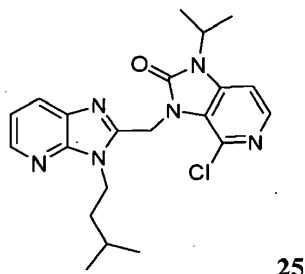


El compuesto **22** se preparó de la misma manera como el compuesto **19** usando el intermedio **22-7** como material de partida. $m/z = 397$ (M+H)⁺.

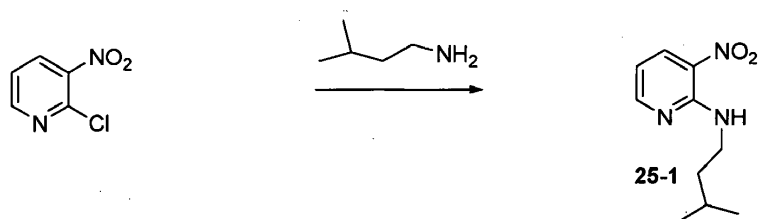
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,14 - 1,21 (m, 2 H), 1,65 (quin, $J=6,6$ Hz, 2 H), 1,85 (cd, $J=7,5, 7,3$ Hz, 2 H), 2,48 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H), 2,95 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,71 (m, $J=4,0$ Hz, 2 H), 4,41 - 4,51 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,15 (dd, $J=5,3, 0,8$ Hz, 1 H), 7,74 (dd, $J=8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 8,26 (dd, $J=2,5, 1,8$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 30

Síntesis de 4-cloro-3-((3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **25**

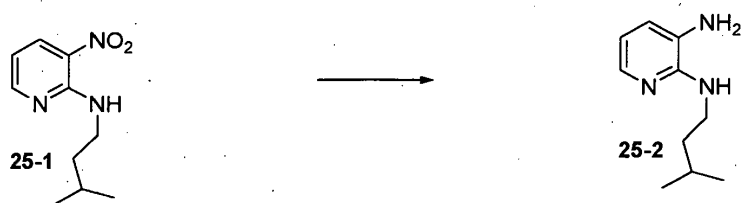


5 Etapa 1: Síntesis de *N*-isopentil-3-nitropiridin-2-amina **25-1**



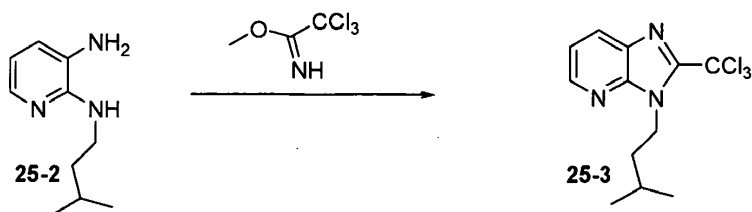
El intermedio **25-1** se preparó de la misma manera como el intermedio **7-1** usando las 2-cloro-3-nitropiridina (CAS 5470-18-8) e isopentilamina (CAS 107-85-7) comercialmente disponible. $m/z = 210$ (M+H)⁺.

Etapa 2: síntesis de *N*²-isopentilpiridin-2,3-diamina **25-2**



10 El intermedio **25-2** se preparó de la misma manera como el intermedio **7-2** usando los intermedios **25-1** como material de partida $m/z = 178$ (M+H)⁺.

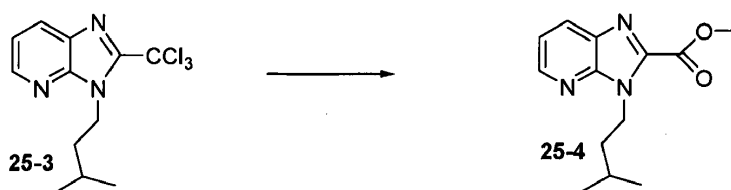
Etapa 3: síntesis de 3-isopentil-2-(triclorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina **25-3**



15 Se disolvió intermedio **25-2** (17,5 g, 97,6 mmoles) en ácido acético (220 ml). A la mezcla resultante se añadió de una vez 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (CAS 2533-69-9) (12,13 ml, 97,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió en una disolución de hielo/agua. El pH se ajustó a pH = 5 mediante adición de carbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂/EtOAc como eluyente para dar un aceite que solidificó al secarlo a vacío (23 g, 77%). $m/z = 307$ (M+H)⁺.

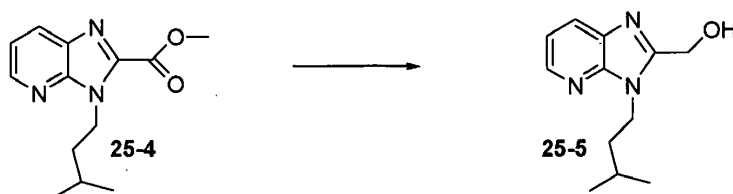
20

Etapa 4: síntesis de 3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo **25-4**



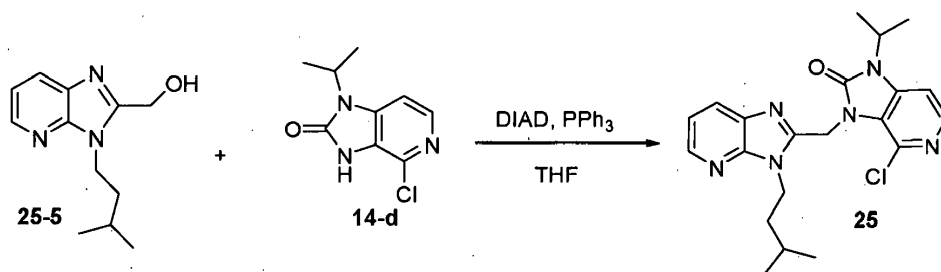
- 5 Se disolvió intermedio **25-3** (20 g, 65,22 mmoles) en MeOH (400 ml), y se añadió carbonato de sodio (6,9 g, 65,22 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió metanolato de sodio (25%, 6 ml, 26,1 mmoles). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂/EtOAc 1/1 como eluyente. Tras evaporar, el intermedio **25-4** se aisló como un polvo blanco (9,52 g, 59%). $m/z = 248$ (M+H)⁺.

Eta 5: síntesis de (3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol **25-5**



- 10 Se disolvió intermedio **25-4** (9,52 g, 38,5 mmoles) en THF seco (125 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,46 g, 38,5 mmoles) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió gota a gota una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó entonces con agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc/MeOH/NH₃ 9/1 como eluyente. Tras evaporar, el intermedio **25-5** se aisló como un polvo blanco (0,58 g, 7%). $m/z = 220$ (M+H)⁺.

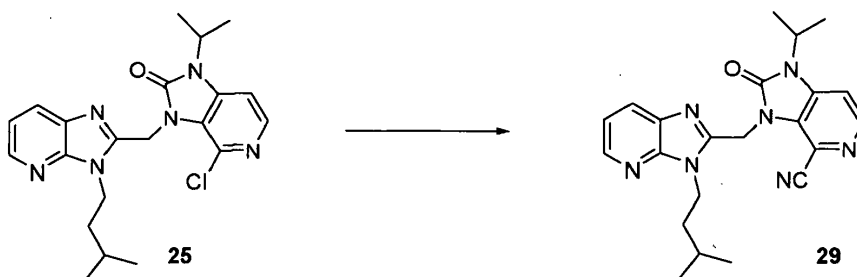
Eta 6: Síntesis de 4-cloro-3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **25**



- 20 El compuesto **25** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** usando los intermedios **25-5** y **14-d** como material de partida $m/z = 414$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 1,59 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H), 1,68 - 1,85 (m, 3 H), 4,37 - 4,44 (m, 2 H), 4,76 (spt, $J=7,1$ Hz, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 7,10 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J=8,0$, 4,7 Hz, 1 H), 7,88 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,34 (dd, $J=4,8$, 1,5 Hz, 1 H)

- 25 Síntesis de 3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-carbonitrilo **29**

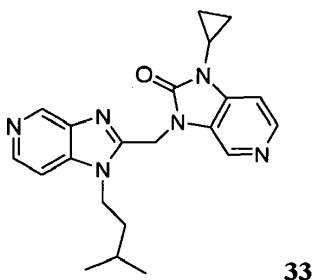


La mezcla de compuesto **25** (0,075 g, 0,182 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (41 mg, 0,036 mmoles) y dicianocinc (0,042 g, 0,363 mmoles) en DMF (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se irradió durante 30 minutos en un reactor de microondas a 170°C. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se filtró a través de un filtro acrodisk, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc. El compuesto del título **29** se aisló como un sólido blanco (60 mg, 81%). $m/z = 404$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,00 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 1,52 (d, *J*=7,0 Hz, 6 H), 1,68 (spt, *J*=6,6 Hz, 1 H), 1,74 - 1,83 (m, 2 H), 4,38 - 4,46 (m, 2 H), 4,74 (spt, *J*=7,2 Hz, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 7,23 (dd, *J*=8,0, 4,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 7,94 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J*=4,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H)

Ejemplo 31

10 Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **33**

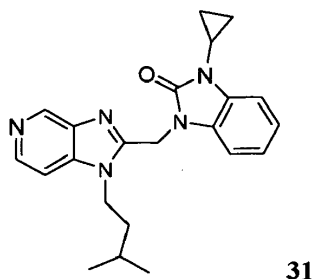


El compuesto **33** se preparó de la misma manera como el compuesto **7** usando 4-cloro-3-nitropiridina (CAS 13091-23-1) e isopentilamina (CAS 107-85-7) como material de partida. $m/z = 377$ (M+H)⁺.

15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 (d, *J*=6,6 Hz, 6 H), 1,00 - 1,05 (m, 2 H), 1,13 - 1,23 (m, 2 H), 1,44 - 1,55 (m, 2 H), 1,65 - 1,78 (m, 1 H), 2,86 - 2,98 (m, 1 H), 4,28 - 4,36 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,14 (dd, *J*=5,4, 0,7 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,08 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 32

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **31**

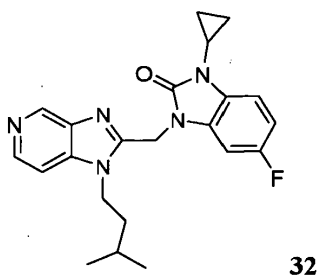


20 El compuesto **31** se preparó de la misma manera como el compuesto **33** usando el intermedio **13-d** como material de partida en la última etapa. $m/z = 376$ (M+H)⁺.

25 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,96 (d, *J*=6,5 Hz, 6 H), 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,08 - 1,20 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 2 H), 1,68 (dq, *J*=13,3, 6,7, 6,7, 6,7, 6,7 Hz, 1 H), 2,90 (tdd, *J*=6,9, 6,9, 3,8, 3,5 Hz, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,25 (dd, *J*=5,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 1 H), 8,41 (d, *J*=5,8 Hz, 1 H), 9,09 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 33

Síntesis de 1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona **32**



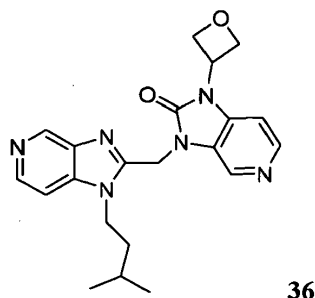
32

El compuesto **32** se preparó de la misma manera como el compuesto **33** usando el intermedio **12-d** como material de partida en la última etapa. $m/z = 394 (M+H)^+$.

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 (d, $J=6,5$ Hz, 6 H), 1,00 - 1,05 (m, 2 H), 1,10- 1,17 (m, 2 H), -1,40 - 1,50 (m, 2 H), 1,70-1,73 (m, 1 H), 2,88-3,02 (m, 1 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,74 - 6,84 (m, 1 H), 7,09 (dd, $J=8,5, 4,5$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 8,42 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H)

Ejemplo 34

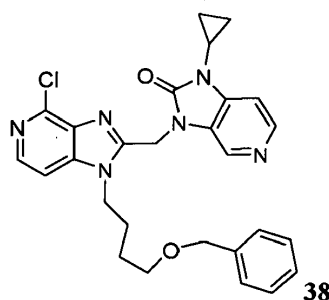
Síntesis de 3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **36**



36

El compuesto **36** se preparó de la misma manera como el compuesto **33** usando el intermedio **11-d** como material de partida en la última etapa. $m/z = 393 (M+H)^+$.

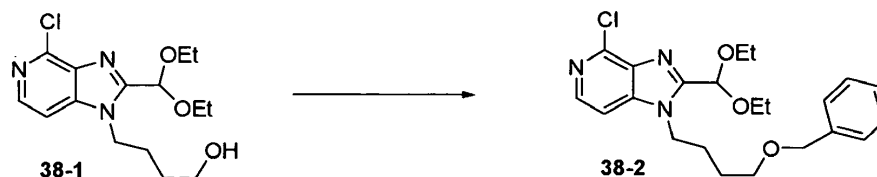
Síntesis de 3-((1-(4-benciloxi)butil)-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)metil-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **38**



38

Etapas 1: síntesis de 1-(4-benciloxi)butil)-4-cloro-2-(dietoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina **38-2**

El intermedio **38-1** se preparó de la misma manera como el intermedio **10-3** en una síntesis de tres etapas usando 2,4-dicloro-3-nitropiridina (CAS 5975-12-2) y 4-aminobutan-1-ol (CAS 13325-10-5) como material de partida.



38-1

38-2

A una disolución de intermedio **38-1** (8,05 g, 24,55 mmoles) en THF seco (100 ml) agitado y enfriado a 0°C se añadieron bromuro de bencilo (3,06 ml, 25,8 mmoles) y yoduro de tetrabutil amonio (90,7 mg, 0,24 mmoles). A la mezcla resultante se añadió hidruro de sodio (1,08 g, 27,02 mmoles) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). La mezcla resultante se vertió en hielo/agua y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc. El intermedio del título **38-2** se aisló como un aceite amarillo (8,75 g, 85%). $m/z = 419 (M+H)^+$.

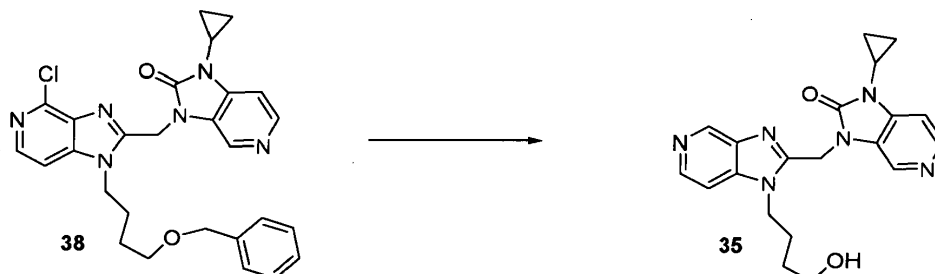
El compuesto **38** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** en una síntesis de 3 etapas usando el intermedio **38-2** como material de partida $m/z = 504 (M+H)^+$.

1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,94 - 1,02 (m, 2 H), 1,13 - 1,21 (m, 2 H), 1,59 - 1,76 (m, 4 H), 2,88 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,45 (t, $J=5,5$ Hz, 2 H), 4,35 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,01 -

7,09 (m, 1 H), 7,18 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 7,22 - 7,37 (m, 5 H), 8,15 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,68 (d, $J=0,5$ Hz, 1 H)

Ejemplo 35

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(4-hidroxibutil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **35**



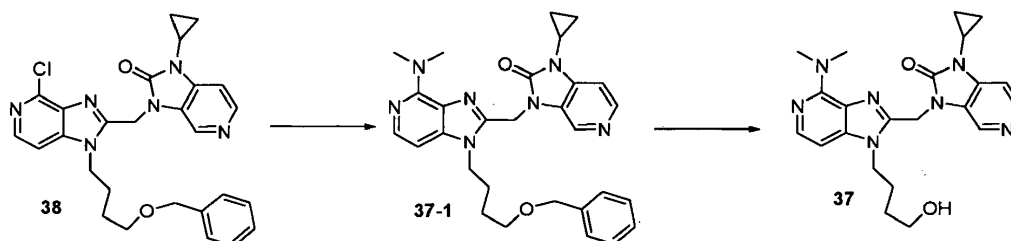
5

Al intermedio **38** (0,5 g, 0,99 mmoles) en metanol (100 ml), se añadieron acetato de potasio (0,146 g, 1,5 mmoles) y Pd al 10% húmedo/C (0,2 g). La mezcla de reacción se agitó a 25°C en una atmósfera de hidrógeno. Tras la captación de H₂ (1 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en agua y diclorometano. La mezcla resultante se extrajo sucesivamente con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol. El compuesto del título **35** se recogió como un polvo blanco (125 mg, 31%) $m/z = 379$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 - 0,99 (m, 2 H), 1,08 (m, $J=5,3$ Hz, 2 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,71 (ddd, $J=14,6, 7,7, 7,4$ Hz, 2 H), 3,01 (tt, $J=6,9, 3,2$ Hz, 1 H), 3,37 - 3,48 (m, 2 H), 4,38 (t, $J=7,4$ Hz, 2 H), 4,48 (t, $J=5,0$ Hz, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 7,29 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H)

15

Ejemplo 36

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((4-(dimetilamino)-1-(4-hidroxibutil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **37**

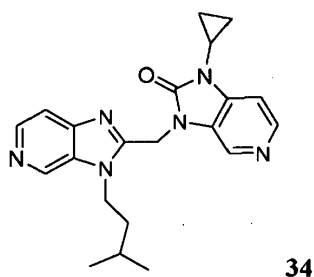


El compuesto **38** (0,5 g, 0,99 mmoles) se colocó en un tubo de microondas, y se añadió dimetil amina (disolución 2M en MeOH, 10 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 125°C en un horno de microondas durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se evaporó hasta sequedad. El residuo (510 mg) que contiene el intermedio **37-1** se disolvió en metanol (50 ml), y se añadieron acetato de potasio (0,195 g, 1,99 mmoles) y Pd al 10% húmedo/C (0,2 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C en una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. Tras la captación de H₂ (1 eq.), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y diclorometano. La mezcla resultante se extrajo sucesivamente con diclorometano, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano/metanol. El compuesto del título **37** se recogió como un polvo blanco (140 mg, 32%) $m/z = 422$ (M+H)⁺.

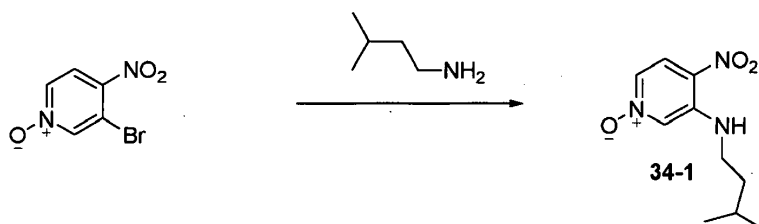
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 - 0,93 (m, 2 H), 1,07 - 1,12 (m, 2 H), 1,33 - 1,44 (m, 2 H), 1,48 - 1,62 (m, 2 H), 2,97 (tdd, $J=7,0, 7,0, 3,6, 3,5$ Hz, 1 H), 3,33 (s, 6 H), 3,3 - 3,38 (m, 2H), 4,22 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 4,43 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 6,80 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J=5,8$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H)

Ejemplo 37

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **34**

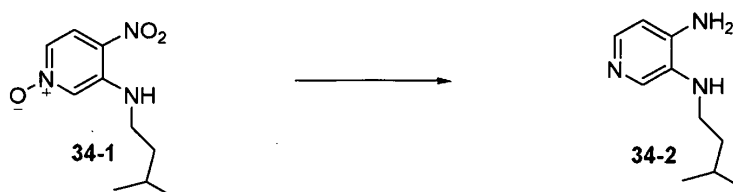


Etapa 1: síntesis de 1-óxido de 3-(isopentilamino)-4-nitropiridina **34-1**



5 Se disolvió 1-óxido de 3-bromo-4-nitropiridina (CAS 1678-49-5, 10 g, 46 mmoles) en etanol (400 ml). A la mezcla resultante se añadió lentamente 3-metilbutan-1-amina (21,8 g, 250 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (500 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (500 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el intermedio **34-1** (9,8 g, 94%).

10 Etapa 2: síntesis de N^3 -isopentilpiridin-3,4-diamina **34-2**



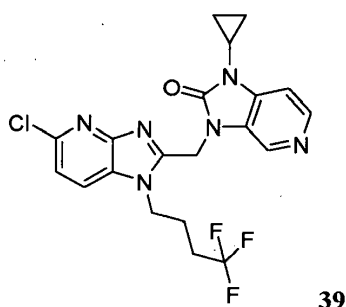
15 El intermedio **34-1** (15 g, 66 mmoles) en metanol (600 ml) se hidrogenó (1 atm) con Ni Raney (6 g) como catalizador a 20°C toda la noche. Tras la captación de H_2 (4 eq.), el catalizador se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró hasta un residuo rosa que se lavó con *tert*-butil metil éter y CH_3CN para dar el intermedio **34-2** (7 g, 59 %).

El compuesto **34** se preparó de la misma manera como el compuesto **10** en una síntesis de 4 etapas usando el intermedio **34-2** como material de partida. $m/z = 377$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 ^1H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,9 - 1,1 (m, 2H), 1,00 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,13 - 1,23 (m, 2 H), 1,49 - 1,63 (m, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 2,85 - 3,00 (m, 1 H), 4,33 - 4,50 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,15 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 8,45 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H)

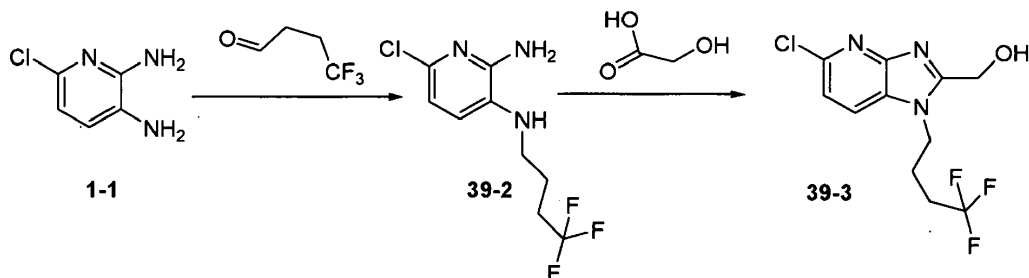
Ejemplo 38

Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **39**.



Etapa 1: Síntesis de (5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol **39-3**.

Éste se preparó de la misma manera como el intermedio **1-3** usando **1-1** y 4,4,4-trifluorobutanal como materiales de partida.



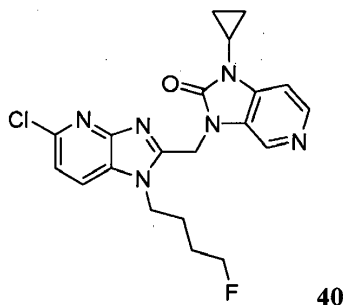
5 Etapa 2:

El compuesto **39** se preparó de la misma manera como el compuesto **1** usando los intermedios **39-3** y **10-d** como materiales de partida. $m/z = 451$ ($M+H$)⁺.

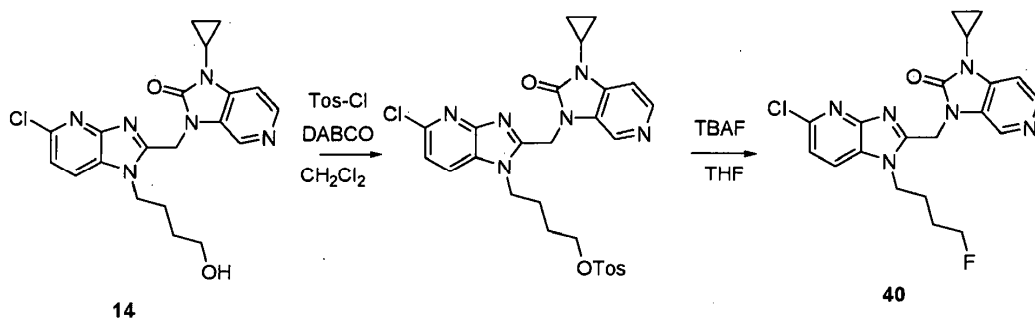
¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,00 (s, 2 H), 1,12 - 1,23 (m, 2 H), 1,83 - 1,99 (m, 2 H), 2,12 - 2,31 (m, 2 H), 2,91 (spt, $J=3,50$ Hz, 1 H), 4,38 - 4,54 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,13 (dd, $J=5,27, 0,50$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 8,36 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H)

Ejemplo 39

Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **40**



15 El compuesto **40** se obtuvo mediante una fluoración de dos etapas del compuesto **14**.



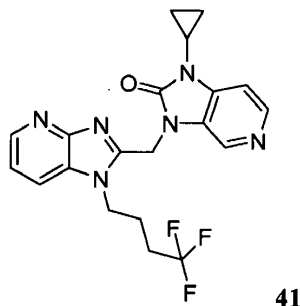
El compuesto **14** (5,4 g, 13,1 mmoles) y DABCO (4,4 g, 39,2 mmoles) se añadieron a CH₂Cl₂ seco (50 ml), y la disolución resultante se agitó a 0°C en N₂. Se añadió Tos-Cl (5,0 g, 26,2 mmoles) en porciones a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a 15°C. La mezcla se lavó con HCl 1N (2 x 20 ml), con NaHCO₃ saturado (40 ml) y con salmuera (20 ml), se secó sobre NaSO₄, y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 7,3 g de producto como un polvo blanco. (Pureza 85%, rendimiento 98%). El intermedio tosilado (7,3 g, 12,9 mmoles) se añadió a CH₃CN (grado de HPLC, 70 ml). Se añadió TBAF (6,7 g, 25,7 mmoles, secado mediante co-evaporación con tolueno) a la mezcla. La mezcla se puso a reflujo durante 15 min. El disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2*200 ml). Las extracciones se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se combinó con 1,1 g del producto (pureza 80%) obtenido previamente, y después se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones (C18, eluyente: CH₃CN/H₂O desde 15/85 hasta 35/65 con 0,5% de TFA como tampón). Las fracciones recogidas se combinaron y se neutralizaron con NaHCO₃. El disolvente

orgánico se eliminó a vacío. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con H₂O (200 ml). Tras secar a alto vacío, se obtuvieron 3,075 g de producto como un polvo blanco. (pureza 98%). $m/z = 415 (M+H)^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,07 (m, *J*=5,02 Hz, 2 H) 1,60 - 1,85 (m, 4 H) 2,99 (tt, *J*=6,96, 3,58 Hz, 1 H) 4,45 (m, *J*=5,65, 5,65 Hz, 4 H) 5,46 (s, 2 H) 7,30 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H).

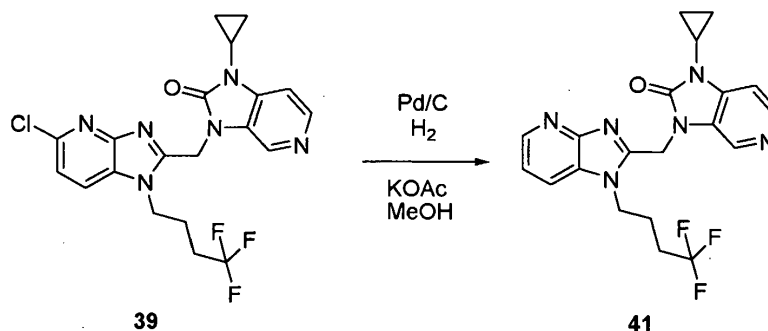
5

Ejemplo 40

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **41**

**41**

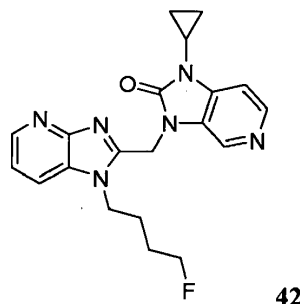
10 El compuesto **41** se preparó mediante reducción catalizada por Pd del compuesto **39**.

**39****41**

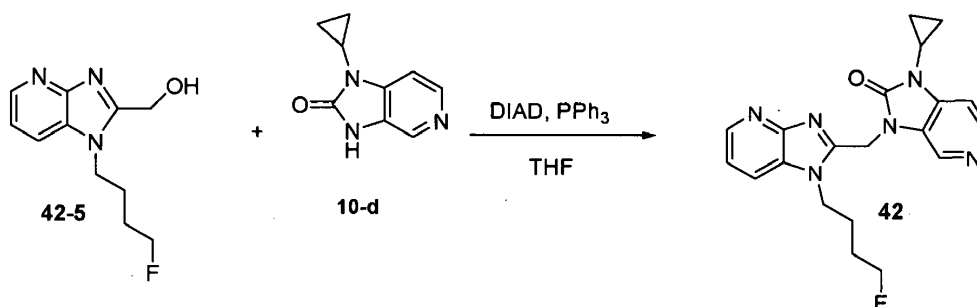
15 El compuesto **39** (1000 mg, 2,22 mmoles) se disolvió en 30 ml de MeOH. Se añadieron Pd/C (10%) y KOAc (218 mg, 2,22 moles). La mezcla se colocó en H₂ y se hidrogenó toda la noche. La mezcla se filtró sobre un tapón de dicalita y se evaporó. El compuesto **41** se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂/MeOH (NH₃) 9-1 como eluyente. Tras evaporar se obtuvieron 550 mg (59% de rendimiento) de **41** como un sólido blanco con una pureza del 99%. $m/z = 417 (M+H)^+$. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,93 - 1,05 (m, 2 H), 1,18 (s, 2 H), 1,91 (s, 2 H), 2,12 - 2,31 (m, 2 H), 2,91 (tt, *J*=6,93, 3,48 Hz, 1 H), 4,46 (t, *J*=7,80 Hz, 2 H), 5,42 (s, 2 H), 7,14 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J*=8,28, 4,77 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,16, 1,38 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,59 (dd, *J*=4,77, 1,51 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

Ejemplo 41

20 Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **42**.

**42**

El compuesto **42** se preparó de la misma manera como el compuesto **11** usando los intermedios **42-5** y **10-d** como materiales de partida.



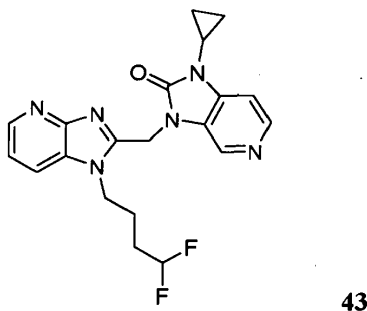
A una suspensión de (1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol **42-5** (958 mg, 4,3 mmoles), 1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-d** (950 mg, 5,15 mmoles) y trifenilfosfina (1350 mg, 5,15 mmoles) en 30 ml de THF seco se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (1,26 ml, 6,43 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se separó por filtración y se lavó con algo de éter dietílico para obtener el producto del título como un polvo blanco (1036 mg, 63%).

$m/z = 381$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,04 - 1,12 (m, 2 H) 1,60 - 1,86 (m, 4 H) 3,00 (tt, *J*=6,78, 3,26 Hz, 1 H) 4,34 - 4,56 (m, 4 H) 5,45 (s, 2 H) 7,27 (dd, *J*=8,16, 4,64 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (d, *J*=4,02 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H)

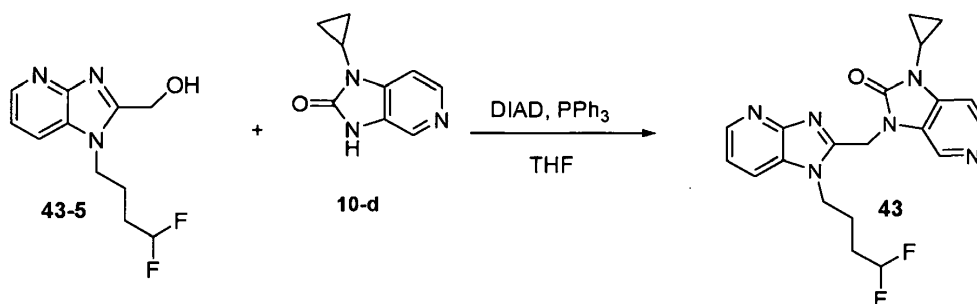
El intermedio **42-5** se preparó de la misma manera como el intermedio **11-5** usando la sal de TFA de 4-fluorobutan-1-amina y 3-fluoro-2-nitropiridina como materiales de partida.

Ejemplo 42

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-(4,4-difluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **43**.



Este compuesto se preparó de manera similar como el compuesto **11** usando los intermedios **43-5** y **10-d** como materiales de partida.

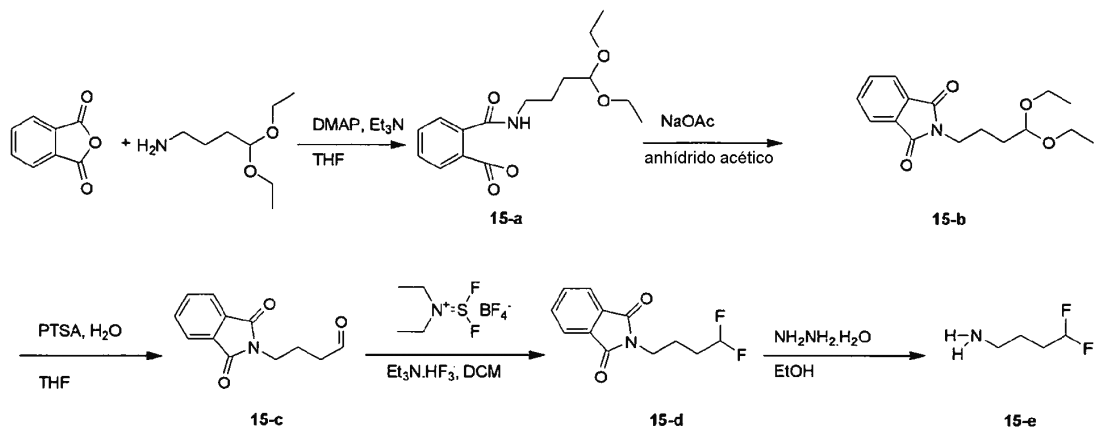


A una suspensión de (1-(4,4-difluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol **43-5** (470 mg, 1,9 mmoles), 1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-d** (431 mg, 2,3 mmoles) y trifenilfosfina (613 mg, 2,3 mmoles) en 14 ml de THF seco se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (0,6 ml, 2,9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se separó por filtración y se lavó con algo de éter dietílico para obtener el producto del título como un polvo blanco (450 mg, 58%). $m/z = 399$ (M+H)⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,04 - 1,12 (m, 2 H) 1,79 - 1,99 (m, 4 H) 2,99 (tt, *J*=7,00, 3,54 Hz, 1 H) 4,43 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 6,11 (tt, *J*=57,00, 4,30 Hz, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 8,09 (dd, *J*=8,28, 1,51 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H) 8,38 (dd, *J*=4,77, 1,51 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H)

El intermedio **43-5** se puede preparar de la misma manera como el intermedio **11-5** usando hidrocloreto de 4,4-difluorobutan-1-amina y 3-fluoro-2-nitropiridina como materiales de partida.

El hidrocloreto de 4,4-difluorobutan-1-amina **15-e** se puede preparar como se representa en el esquema 15 a continuación.



5

Esquema 15: síntesis de 4,4-difluorobutan-1-amina **15-e**

Etapa 1: síntesis de ácido 2-(4,4-dietoxibutilcarbamoil)benzoico **15-a**

A una disolución de isobenzofuran-1,3-diona (10,5 g, 70,889 mmoles), DMAP (824 mg, 0,1 eq.) y trietilamina (10,323 ml, 1,1 eq.) en THF (100 ml) se añadió 4,4-dietoxibutan-1-amina (12,095 g, 1 eq.) gota a gota vía una jeringuilla, durante 10 minutos, a 0°C. Después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó toda la noche. La concentración de la mezcla de reacción a vacío proporcionó el compuesto deseado **15-a** (20,9 g, rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación en la etapa siguiente m/z = 308 (M-H)⁻

Etapa 2: síntesis de 2-(4,4-dietoxibutil)isoindolin-1,3-diona **15-b**

Una mezcla de ácido 2-(4,4-dietoxibutilcarbamoil)benzoico **15-a** (20,8 g, 67,235 mmoles) y acetato de sodio (2,757 g, 0,5 eq.) en anhídrido acético (95 ml) se calentó a 110°C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se vertió en 700 ml de agua con hielo. Tras agitar durante 2 horas, se extrajo entonces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad para dar el producto deseado **15-b** (19,6 g, rendimiento cuantitativo), que se usó como tal en la reacción siguiente.

Etapa 3: síntesis de 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butanal **15-c**

A una disolución de 2-(4,4-dietoxibutil)isoindolin-1,3-diona **15-b** (19,6 g, 67,274 mmoles) en THF (130 ml) se añadieron PTSA monohidratado (734 mg, 0,05 eq.) y agua (17 ml, 14 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a RT. Después se añadieron agua (3 ml) y PTSA monohidratado (150 mg), y la agitación se continuó toda la noche. Después la mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃, después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc como eluyente para proporcionar 14 g (95% de rendimiento) del compuesto deseado **15-c** como un aceite marrón que solidificó al reposar. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,03 (quin, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,54 (td, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,70 - 7,74 (m, 2H), 7,79 - 7,92 (m, 2H), 9,78 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H).

Etapa 4: síntesis de 2-(4,4-difluorobutil)isoindolin-1,3-diona **15-d**

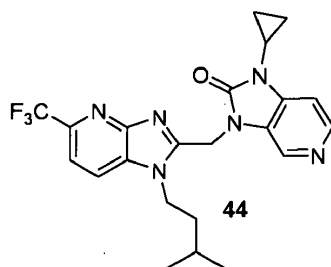
A una suspensión agitada de tetrafluoroborato de dietilaminodifluorosulfonio (3,162 g, 13,81 mmoles) en CH₂Cl₂ (90 ml) a RT se añadieron 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butanal **15-c** (2 g, 9,207 mmoles) y trihidrofluoruro de trietilamina (2,226 g, 1,5 eq.). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ toda la noche. Se añadieron 100 ml de una disolución saturada de NaHCO₃, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, hasta que se detuvo la evolución de gas. La mezcla de reacción se extrajo entonces con 150 ml de DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM como eluyente para proporcionar 1,6 g (72% de rendimiento) del compuesto deseado **15-d** como un aceite amarillento m/z = 240 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,78 - 1,99 (m, 4H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,86 (tt, *J* = 56,5, 3. Hz), 7,68 - 7,77 (m, 2H), 7,81 - 7,90 (m, 2H).

Etapa 5: síntesis de 4,4-difluorobutan-1-amina **15-e**

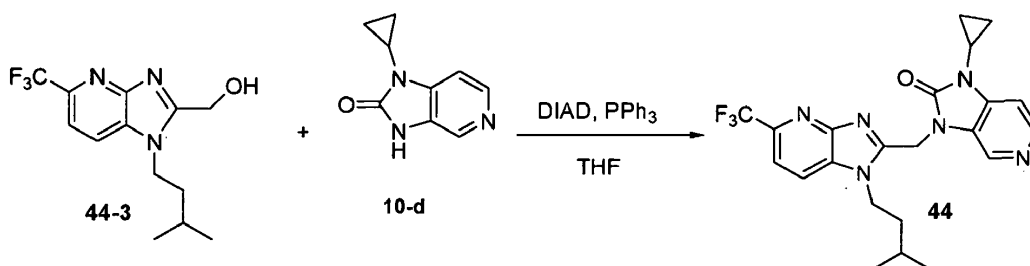
Una disolución de 2-(4,4-difluorobutil)isoindolin-1,3-diona **15-d** (8 g, 33,442 mmoles) e hidrazina (1,788 ml, 1,1 eq., 1,0 M en agua) en 20 ml EtOH se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió entonces en un baño de hielo. El precipitado resultante de 2,3-dihidroftalazin-1,4-diona se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto deseado **15-e** (3,6 g), que se usó como tal en la reacción siguiente.

Ejemplo 43

Síntesis de 1-ciclopropil-3-((1-isopentil-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **44**.



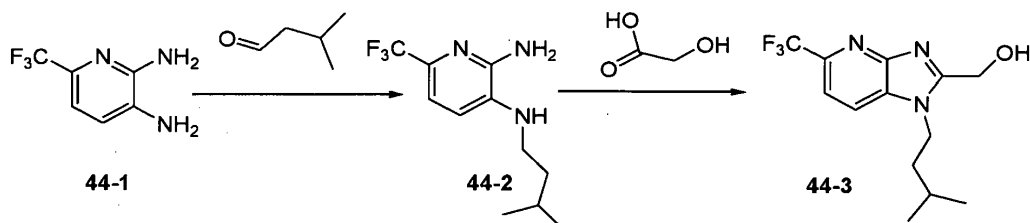
Este compuesto se preparó de una manera similar al compuesto **11** usando los intermedios **44-3** y **10-d** como materiales de partida.



A una suspensión de (1-isopentil-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol **44-3** (1,0 g, 3,5 mmoles (73% de pureza)), 1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **10-d** (731,8 mg, 4,2 mmoles) y trifenilfosfina (1,1 g, 4,2 mmoles) en 24 ml de THF seco se añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (1,0 ml, 5,2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna preparativa para obtener **44** como un sólido blanco (578,0 mg, 37%). $m/z = 445 (M+H)^+$. 1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02 (m, $J=6,50$ Hz, 8 H) 1,13 - 1,24 (m, 2 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 1,73 (dquin, $J=13,19, 6,49, 6,49, 6,49, 6,49$ Hz, 1 H) 2,92 (tt, $J=6,81, 3,48$ Hz, 1 H) 4,35 - 4,52 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,13 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H).

El intermedio **44-3** se preparó de la misma manera como el intermedio **39-3** usando **44-1** y 3-metilbutanal como los materiales de partida.

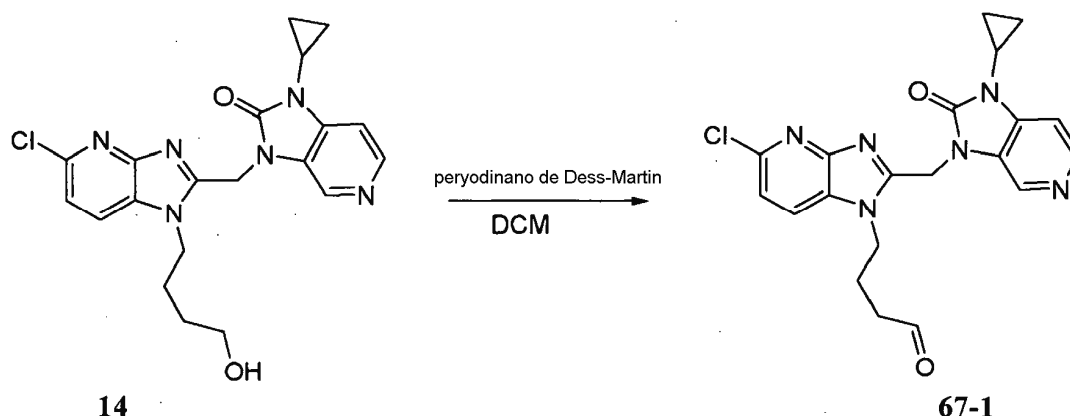
Ejemplo 45



Ejemplo 47

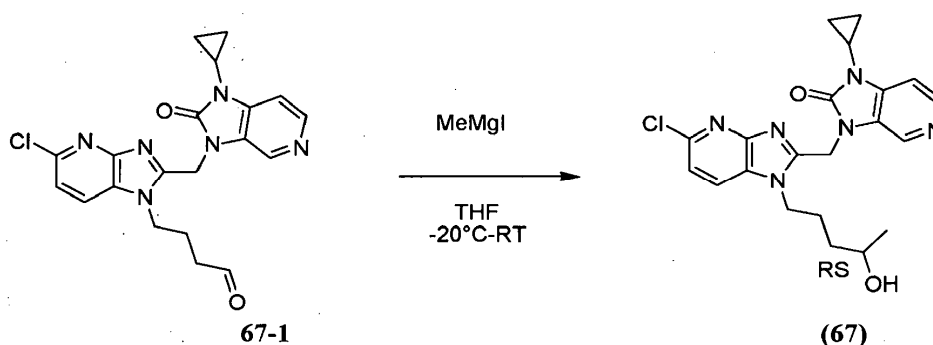
Síntesis de 3-[[5-cloro-1-(4-hidroxipentil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (**67**)

Etapa 1: síntesis de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)butanal (**67-1**)



Al alcohol **14** (5 g, 12,11 mmoles) disuelto en DCM (80 ml) se añadió peryodinato de dess-martin (6,934 g, 1,35 eq., CAS 87413-09-0). La mezcla resultante se agitó a Rt toda la noche. Se añadió éter dietílico (150 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó rápidamente con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. El sólido resultante se lavó de nuevo con una disolución al 5% de metanol en diclorometano, y el filtrado se lavó con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se secó sobre Na_2SO_4 . La disolución se concentró, y el aldehído **67-1** se obtuvo como un sólido amarillo claro (4,6 g, 93% de rendimiento) y se usó como tal en la etapa siguiente. LCMS $m/z = 411$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 2: síntesis de 3-[[5-cloro-1-(4-hidroxipentil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ona (**67**)

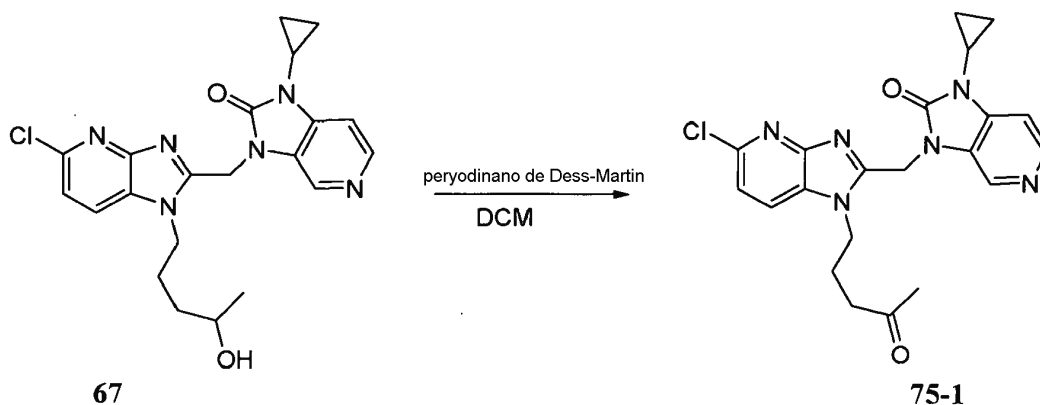


En un matraz seco de 100 ml, se disolvió 4-[[5-cloro-2-[(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3-il)metil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il]butanal **67-1** (1,5 g, 3,6 mmoles) en THF seco (50 ml) y se enfrió hasta -20°C en una atmósfera de N_2 . Después se añadió suavemente gota a gota un exceso de yoduro de metilmagnesio (3M en THF) (1,8 ml, 5,5 mmoles, 1,5 eq.) a la disolución enfriada vía una jeringuilla. La disolución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La disolución se diluyó con 30 ml de disolución de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (30 ml). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El bruto se purificó en una columna RP SunFire Prep (C18 OBD-10 μm , 30 x 150 mm) usando una disolución al 0,25% de NH_4HCO_3 en agua-disolución de MeOH para dar 350 mg (22%) de 3-[[5-cloro-1-(4-hidroxipentil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ona (**67**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,99 - 1,05 (m, 2 H) 1,13 - 1,22 (m, 5 H) 1,43 - 1,57 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,11 (s, 1 H) 2,89 - 2,98 (m, 1 H) 3,81 - 3,90 (m, 1 H) 4,32 - 4,50 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 7,13 (dd, $J=5,27, 0,75$ Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) - 7,65 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H); LCMS $m/z = 427$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 48

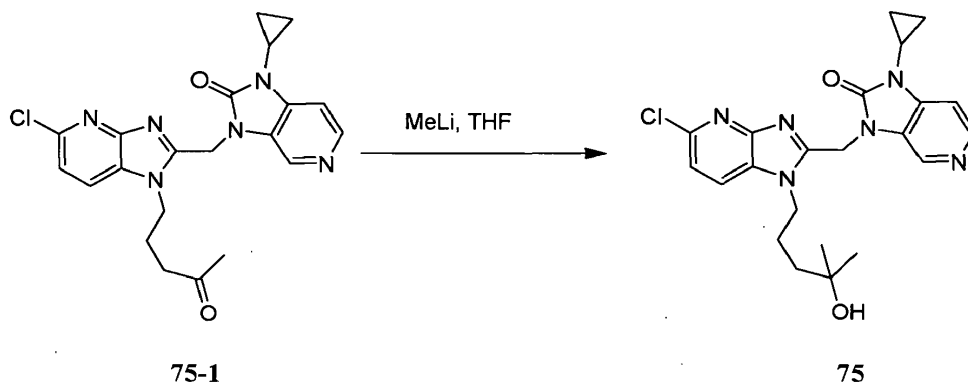
Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-hidroxi-4-metilpentil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona (**75**)

Etapa 1: síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-oxopentil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona (**75-1**)



Al alcohol **67** (380 mg, 0,89 mmoles) disuelto en DCM (30 ml) se añadió peryodinato de dess-Martin (509 mg, 1,35 eq., CAS 87413-09-0). La mezcla resultante se agitó a Rt toda la noche. Se añadió éter dietílico (150 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó rápidamente con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se evaporó. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10% en DCM), y el aldehído **75** se obtuvo como un sólido amarillo claro (218 mg, 58% de rendimiento). LCMS $m/z = 425$ (M+H)⁺

Etapa 2: síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-hidroxi-4-metilpentil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (**75**)



A una disolución de cetona **75-1** (210 mg, 0,497 mmoles) en THF se añadió MeLi (0,466 ml, 1,5 eq., 1,6 M en THF) gota a gota, a 0°C. La mezcla resultante se agitó a RT toda la noche, después se calentó a 50°C durante 2 horas. Tras enfriar hasta RT, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando diclorometano y metanol, seguido de una purificación mediante HPLC prep sobre RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150 mm, y fase móvil (disolución al 0,25% de NH_4HCO_3 en agua, CH_3CN) para dar 11 mg del compuesto deseado **75**. LCMS $m/z = 441$ (M+H)⁺; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 2 H), 1,11 - 1,22 (m, 2 H), 1,17(s,6H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,74 (s, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,82 - 3,05 (m, 1 H), 4,40 (t, $J=7,5$ Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,11 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=5,0$ Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

20 Ejemplo 49

En las tablas 1-5 se muestran la caracterización de compuestos, y el ensayo en busca de la actividad inhibidora de RSV.

Detalles experimentales generales

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

25 Método 1:

La medida de HPLC se llevó a cabo usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matrices de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calefactor de columna y una columna como se especifica más abajo. El caudal de la columna se dividió 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 barriendo desde 100 hasta 1000. El voltaje de la aguja capilar fue 2500 V para el modo de ionización positivo, y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas

de secado se mantuvo a 350°C a un caudal de 10 l/min. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo 100% de A durante 1 minuto. Después 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 llevó a cabo usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de matrices de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calefactor de columna y una columna como se especifica más abajo. El caudal de la columna se dividió 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 barriendo desde 100 hasta 1000. El voltaje de la aguja capilar fue 2500 V para el modo de ionización positivo, y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350°C a un caudal de 10 l/min. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo 90% de A y 10% de B durante 0,8 minutos. Después 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:

Columna: XTerra MS C18 2,5 μ , 4,6 x 50 mm, fase móvil A: 10 mM de NH_4OOCH^+ 0,1% de HCOOH en H_2O , fase móvil B: MeOH, que opera a una temperatura de columna de 50°C usando un caudal de 1,5 ml/min. Condiciones del 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:

Columna: SunFire C18 3,5 μ 4,6 x 100 mm, fase móvil A: 10 mM de NH_4OOCH^+ 0,1% de HCOOH en H_2O , fase móvil B: MeOH, que opera a una temperatura de columna de 50°C usando un caudal 1,5 ml/min. Condiciones del 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% de B; t = 12 min., 65% de A, 35% de B.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 400, que opera a 400 MHz para ^1H . Los desplazamientos químicos se dan en ppm, y el valor de 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 de capa fina (TLC) se llevó a cabo en láminas de aluminio de 5 x 10 cm revestidas con Silicagel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA).

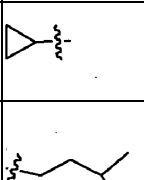
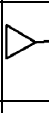
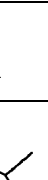

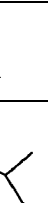
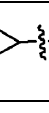
Actividad antivírica

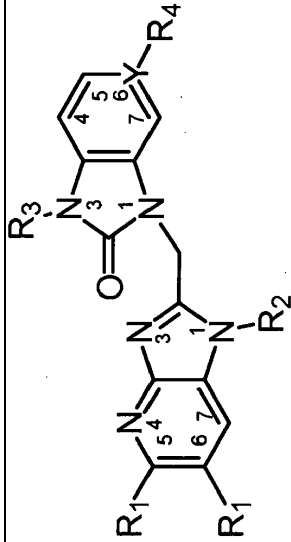
Placas de microtitulación de fondo transparente, de 96 pocillos, negras (Corning, Ámsterdam, Países Bajos) se llenaron por duplicado usando un sistema robótico personalizado con diluciones de 4 veces en serie de compuesto en un volumen final de 50 μl de medio de cultivo [medio RPMI sin rojo fenol, 10% de FBS, 0,04% de gentamicina (50 mg/ml) y 0,5% de DMSO]. Después, se añadieron a cada pocillo 100 μl de una suspensión de células HeLa (5×10^4 células/ml) en medio de cultivo, seguido de la adición de 50 μl 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 mediante ingeniería que incluye un gen GFP adicional (Hallak et al, 2000) y que fue autorizado desde NIH (Bethesda, MD, USA). En cada ensayo se incluyeron controles de medio, controles infectados con virus y controles infectados falsamente. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO_2 . Tres días tras la exposición al virus, la replicación vírica se cuantificó midiendo la expresión de GFP en las células mediante un microscopio de láser MSM (Tibotec, Beerse, Bélgica). La EC_{50} se definió como la concentración inhibitoria del 50% para la expresión de GFP. Paralelamente, se incubaron compuestos durante tres días en un conjunto de placas de microtitulación de 96 pocillos blancas (Corning), y la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa se determinó midiendo el contenido de ATP de las células usando el kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) según las instrucciones del fabricante. La CC_{50} se definió como la concentración del 50% para la citotoxicidad.

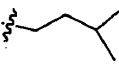

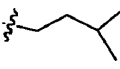

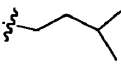

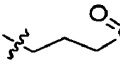

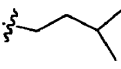

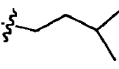

Referencias

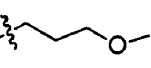

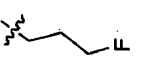

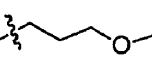

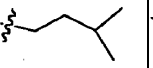

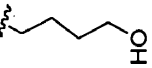

Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. *J. Virol.* 740, 10508-10513 (2000).

Tabla 1

N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	Y- R ₄	RSV- wt_n_ EC ₅₀	RSV- wt_EC ₅₀ (µM)	TOX- HELA_n EC ₅₀	TOX- HELA_EC ₅₀ (µM)
1	3-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			N	1	0,000365	1	>9,83603
2	3-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			N	1	0,001583	1	>9,83603
3	Pivalato de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1il)butilo	C-Cl	C-H			N	1	0,003293	1	>9,83603



N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	Y- R ₄	RSV- wt_n_ EC ₅₀	RSV- wt_EC ₅₀ (µM)	TOX- HELA_n EC ₅₀	TOX- HELA_EC ₅₀ (µM)
4	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	C-H	C-H			C- H	1	0,007081	1	>9,83603
5	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	4	0,008665	4	>98,3603
6	3-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			C- F	2	0,008667	2	>9,83603
7	1-ciclopropil-3-((1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	1	0,013701	2	>9,83603
8	1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	C-H	C-H			C- F	3	0,01586	2	>9,83603
9	3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	2	0,058072	1	>9,83603

N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RSV-wt_n_EC ₅₀	RSV-wt_EC ₅₀ (µM)	TOX-HELA_n_EC ₅₀	TOX-HELA_EC ₅₀ (µM)
10	1-ciclopropil-3-((1-(3-(metoxipropil)-1H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	2	0,089347	2	4,7555418
11	1-ciclopropil-3-((1-(3-(fluoropropil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	2	0,090853	2	>9,83603
12	3-(((1-(3-metoxipropil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	1	1,936065	3	>98,3603
13	3-((5-cloro-1-isopentil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			C-H	1	0,0023	2	>9,84
14	3-((5-cloro-1-(4-hidroxi-butil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			N	1	0,006	2	>9,84

N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RSV-wt_n_EC ₅₀	RSV-wt_EC ₅₀ (µM)	TOX-HELA_n_EC ₅₀	TOX-HELA_EC ₅₀ (µM)
15	1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-(3-metoxipropil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-benzof[<i>d</i>]imidazol-2(3H)-ona	C-H	C-H			C-F	1	0,22	2	>98,3603
39	3-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			N	3	0,00096	3	>98,3603
40	3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			N	9	0,002	11	>98,3603
41	1-ciclopropil-3-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	4	0,0071	4	>98,3603
42	1-ciclopropil-3-((1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	1	0,0052	1	>98,3603

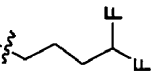

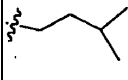

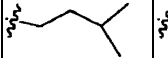







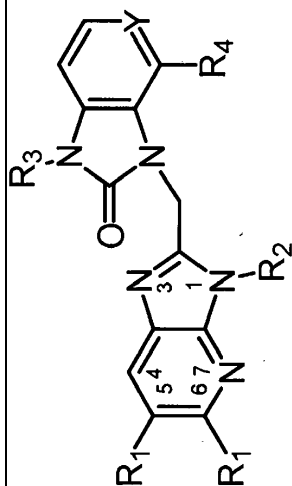
N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RSV-wt_n_EC ₅₀	RSV-wt_EC ₅₀ (µM)	TOX-HELA_n_EC ₅₀	TOX-HELA_EC ₅₀ (µM)
43	1-ciclopropil-3-(1-(4,4-difluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N	1	0,019	1	>98,3603
44	1-ciclopropil-3-(1-isopentil-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-CF ₃	C-H			N	1	0,019	1	>98,3603

Tabla 2

N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y	RSV- wt_n_ EC ₅₀	RSV- wt_EC ₅₀ (μM)	TOX- HELA_n_ EC ₅₀	TOX- HELA_EC ₅₀ (μM)
16	3-((6-bromo-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Br	C-H			H	N	2	0,008806	4	>98,3603
17	3-((6-(aminometil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-CH ₂ NH ₂	C-H			H	N	12	0,011817	3	>98,3603
18	3-((6-bromo-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Br	C-H			H	N	3	0,017331	2	>9,83603
19	3-((6-bromo-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Br	C-H			H	N	3	0,019057	1	>98,3603



N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y	RSV- wt_n_ EC ₅₀	RSV- wt_EC ₅₀ (µM)	TOX- HELA_n_ EC ₅₀	TOX- HELA_EC ₅₀ (µM)
20	3-((6-bromo-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Br	C-H			H	N	2	0,036127	3	>9,83603
21	3-((6-cloro-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-Cl	C-H			H	N	2	0,054553	2	>9,83603
22	1-ciclopropil-3-((6-fluoro-3-(4-hidroxibutil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-F	C-H			H	N	2	0,402689	2	>9,83603
23	Acido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilborónico	C-B(OH) ₂	C-H			H	N	3	0,645431	3	>98,3603
24	1-ciclopropil-3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			H	N	2	1,223404	3	>98,3603
25	4-cloro-3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			Cl	N	1	8,270276	1	>24,5901


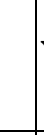

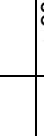

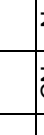
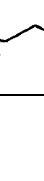
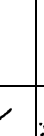

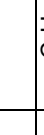








N°	Nombre	C ₅ -R ₁	C ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y	RSV- wt_n_ EC ₅₀	RSV- wt_EC ₅₀ (µM)	TOX- HELA_n_ EC ₅₀	TOX- HELA_EC ₅₀ (µM)
26	2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxilato de metilo	C-CO ₂ Me	C-H			H	N	1	8,60855	2	>98,3603
27	2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo	C-CN	C-H			H	N	1	34,06748	1	>98,3603
28	Acido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico	C-CO ₂ H	C-H			H	N	2	>49,1802	2	>49,1802
29	3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-carbonitrilo	C-H	C-H			CN	N	1	>98,3603	1	>98,3603
30	1-((6-bromo-3-isopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-benzol[d]imidazol-2(3H)-ona	C-Br	C-H			H	CH			1	>9,84

Tabla 3

N°	Nombre	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RSV- wt_EC ₅₀ (µM)	TOX-HELA _n_EC ₅₀	TOX- HELA_EC ₅₀ (µM)
31	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	C-H	N	C-H			C-H	1	2	>9,83603
32	1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona	C-H	N	C-H			C-F	2	3	>9,83603
33	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	N	C-H			N	13	2	>98,3603
34	1-ciclopropil-3-((3-isopentil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H	N			N	2	4	>98,3603

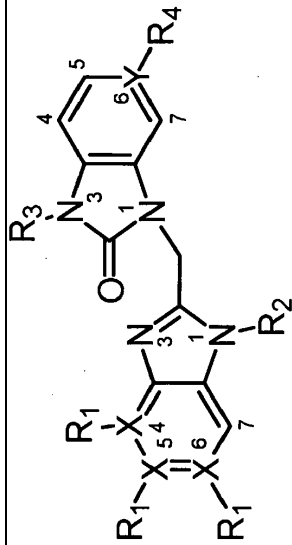
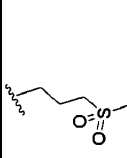
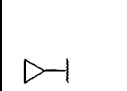

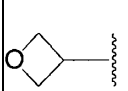
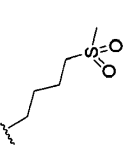
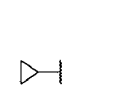
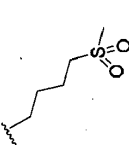
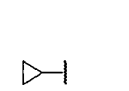
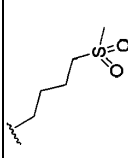
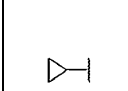
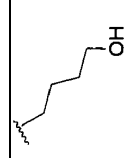
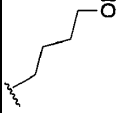

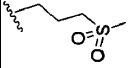

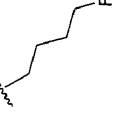

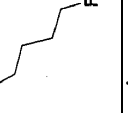



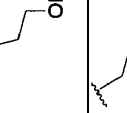

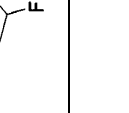

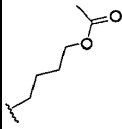

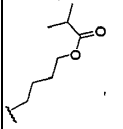

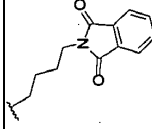

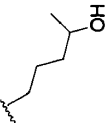

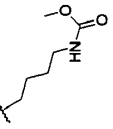

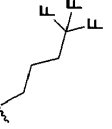



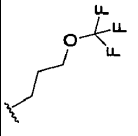

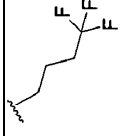

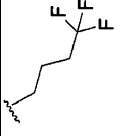

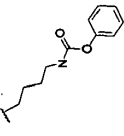

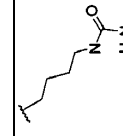

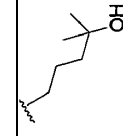

Tabla 4

	X ₄ - R ₁	X ₅ - R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
99	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 - 1,05 (m, 2 H) 1,11 - 1,26 (m, 2 H) 2,06 - 2,22 (m, 2 H) 2,51 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 4,57 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 7,15 (dd, J=5,27, 0,75 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H)	0,010092	>9746
100	N	C-Cl			C-H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 1,06 (m, 2 H) 1,11 - 1,20 (m, 2 H) 2,01 - 2,11 (m, 2 H) 2,50 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 2,88 - 2,95 (m, 1 H) 4,57 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,70 (d, J=8,28 Hz, 1 H)	0,020842	>2399
101	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 2 H), 3,40 (t, J=6,02 Hz, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,41 (t, J=7,53 Hz, 2 H), 4,92 - 5,01 (m, 2 H), 5,08 (t, J=6,65 Hz, 2 H), 5,51 (s, 2 H), 5,53 - 5,62 (m, 1 H), 7,36 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,49 - 7,62 (m, 1 H), 8,17 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H)	0,026525	>3769
102	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 2 H) 1,03 - 1,08 (m, 2 H) 2,19 (m, J=7,65, 7,65, 7,65 Hz, 2 H) 2,95 - 3,04 (m, 4 H) 3,23 (t, J=8,30 Hz, 2 H) 4,53 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 7,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H)	0,00427	>23420

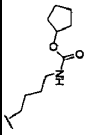

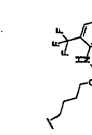

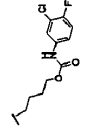



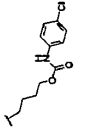

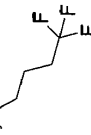

	X ₄ - R ₁	X5- R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (µM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
103	N	C-Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,90 (m, J=2,51 Hz, 2 H) 1,00 - 1,10 (m, 2 H) 2,18 (m, J=14,62, 7,37, 7,37 Hz, 2 H) 2,94 (tt, J=6,80, 3,40 Hz, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 3,22 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 4,52 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,86 - 7,01 (m, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H) 7,39 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,53 Hz, 1 H)	0,003746	>26698
45	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 - 1,90 (m, 4 H) 4,36 - 4,56 (m, 4 H) 4,97 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 5,08 (t, J=6,53 Hz, 2 H) 5,52 (s, 2 H) 5,57 (m, J=6,27, 6,27 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	0,008491	>11777
46	N	C-Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 2 H) 1,04 (m, J=5,77 Hz, 2 H) 1,65 - 1,98 (m, 4 H) 2,87 - 3,04 (m, 4 H) 3,18 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,43 (t, J=6,78 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,93 (m, J=18,20, 1,88 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=9,16, 1,88 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J=8,53, 4,52 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,53 Hz, 1 H)	0,011567	>8645
47	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (m, J=2,51 Hz, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,68 - 1,95 (m, 4 H) 2,95 (s, 3 H) 3,01 (tt, J=6,87, 3,67 Hz, 1 H) 3,19 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 4,44 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 7,30 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H)	0,01063	>9407
48	N	C-Cl			C-H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H) 1,02 - 1,11 (m, 2 H) 1,65-1,89 (m, 4 H) 2,89-3,01 (m, 4 H) 3,12 - 3,22 (m, 2 H) 4,43 (t, J=6,90 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 6,97 - 7,15 (m, 2 H) 7,21 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,53 Hz, 1 H)	0,003443	>29042
50	N	C-H		H	N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 3,41 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 4,38 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 7,08 (dd, J=5,27, 0,75 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=8,16, 4,64 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,16, 1,63 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=0,50 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H)	0,044745	>2234

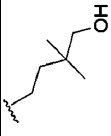
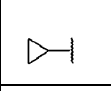
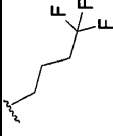
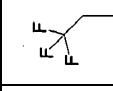
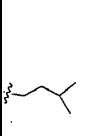
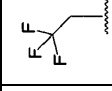
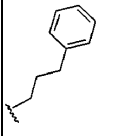
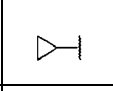
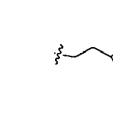
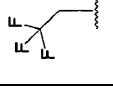
	X ₄ -R ₁	X5-R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
51	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,97 (m, 2 H) 1,09 (m, J=7,00, 7,00 Hz, 2 H) 1,35 - 1,52 (m, 2 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 3,00 (tt, J=6,90, 3,51 Hz, 1 H) 3,16 - 3,36 (m, 2 H) 4,38 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 7,21 - 7,34 (m, 2 H) 8,05 (dd, J=8,03, 1,25 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=4,52, 1,25 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H)	0,009607	>10408
54	N	C-Cl			C-H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,05 (m, 2 H), 1,10 - 1,17 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 2 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 3,12 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,58 - 4,65 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 7,09-7,15 (m, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,24 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	0,00285	>35091
55	N	C-Cl			C-COO Et	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 - 1,20 (m, 2 H), 1,41 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,68 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,89 (m, 3 H), 2,88 - 2,96 (m, 1 H), 4,37-4,45 (m, 3 H), 4,45-4,5 (m, 2 H), 4,53 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 7,23-7,34 (m, 2 H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=1,3 Hz, 1 H)	0,027295	>3663
56	N	C-Cl			C-COO Et	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,69 - 1,89 (m, 6 H), 3,88 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,33 - 4,47 (m, 5 H), 4,52 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=1,5 Hz, 1 H)	0,036033	>2775
57	N	C-Cl			C-COO H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,97 (m, 2 H), 1,05 - 1,14 (m, 2 H), 1,59 - 1,87 (m, 4 H), 3,00-3,05 (m, 1 H), 4,37 - 4,47 (m, 3 H), 4,51 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 7,35 (dd, J=8,4, 4,9 Hz, 2 H), 7,78 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 12,80 (s, 1 H)	0,018249	>5479
58	N	C-Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 0,94 (m, 2 H), 1,02 - 1,09 (m, 2 H), 1,37 - 1,50 (m, 2 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 2,90 - 2,99 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 2 H), 4,35 - 4,43 (m, 2 H), 4,47 (t, J=5,0 Hz, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 7,16 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J=8,7, 4,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1 H)	0,003967	>25206
43	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,04 - 1,13 (m, 2 H) 1,73 - 2,01 (m, 4 H) 2,99 (tt, J=6,96, 3,58 Hz, 1 H) 4,43 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,93 - 6,28 (m, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 8,09 (dd, J=8,16, 1,38 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H)	0,00791	7161

	X ₄ -R ₁	X5-R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
64	N	C-Cl			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,98 (m, 2 H), 1,01 - 1,11 (m, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 3,00 (tt, J=7,0, 3,5 Hz, 1 H), 4,01 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,42 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,31 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H)	0,005538	>18058
65	N	C-Cl			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,95 (m, 2 H), 1,01 - 1,12 (m, 2 H), 1,05 (d, J=7,0 Hz, 6 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 1,69 - 1,84 (m, 2 H), 2,43 - 2,56 (m, 1 H), 3,00 (tt, J=6,9, 3,6 Hz, 1 H), 4,02 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,43 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,31 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H)	0,005522	>18110
66	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 0,96 (m, 2 H), 0,99 - 1,13 (m, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,73 (m, J=6,78 Hz, 2 H), 2,90 - 3,04 (m, 1 H), 3,59 (t, J=6,02 Hz, 2 H), 4,41 (t, J=6,78 Hz, 2 H), 5,45 (s, 2 H), 7,21 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,78 - 7,94 (m, 4 H), 8,15-8,26 (m, 2 H), 8,38 (s, 1 H)	0,005904	>16939
67	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,05 (m, 2 H), 1,13 - 1,22 (m, 5 H), 1,43 - 1,57 (m, 2 H), 1,77 - 1,91 (m, 2 H), 2,11 (s a, 1 H), 2,89 - 2,98 (m, 1 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 4,32 - 4,50 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 7,13 (dd, J=5,27, 0,75 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,34 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H)	0,007909	>12643
68	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,83 - 1,00 (m, 2 H), 1,09 (m, J=5,52 Hz, 2 H), 1,36 - 1,53 (m, 2 H), 1,61 - 1,81 (m, 2 H), 3,01 (m, J=3,76 Hz, 3 H), 3,51 (s, 3 H), 4,39 (t, J=6,02 Hz, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,05 - 7,19 (m, 1 H), 7,30 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,18 (d, J=8,53 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,02 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H)	0,008191	>12208
69	N	C-F			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 2 H), 1,03 - 1,10 (m, 2 H), 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 2,31 - 2,46 (m, 2 H), 2,98 (tt, J=6,96, 3,58 Hz, 1 H), 4,48 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 7,08 (dd, J=8,53, 1,00 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=5,27, 0,75 Hz, 1 H), 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=8,53, 7,28 Hz, 1 H), 8,44 (d, J=0,50 Hz, 1 H)	0,075842	>1318

	X ₄ - R ₁	X5- R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
70	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 - 1,04 (m, 2 H) 1,13 - 1,22 (m, 2 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,91 (tt, J=7,03, 3,64 Hz, 1 H) 4,02 (t, J=5,77 Hz, 2 H) 4,56 (t, J=7,30 Hz, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 7,13 (dd, J=5,27, 0,50 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J=8,03, 4,77 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=0,75 Hz, 1 H)	0,010969	>9116
71	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,30 - 2,47 (m, 2 H) 4,44 - 4,55 (m, 2 H) 4,85 - 4,97 (m, 2 H) 5,58 (s, 2 H) 7,39 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H)	0,000923	>108383
72	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 2,21 (dt, J=10,35, 7,75 Hz, 2 H) 4,41 - 4,46 (m, 2 H) 4,49 (c, J=8,53 Hz, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 7,03 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,60 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1 H) 8,90 (s, 1 H)	0,003614	>2766
73	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 1,70 - 1,84 (m, 2 H) 3,00 (tt, J=6,96, 3,58 Hz, 1 H) 3,11 (c, J=6,61 Hz, 2 H) 4,43 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,32 - 7,40 (m, 3 H) 7,77 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H)	0,015206	>6576
74	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,97 (m, 2 H) 1,00 - 1,14 (m, 2 H) 1,40 (quin, J=7,09 Hz, 2 H) 1,61 - 1,77 (m, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 3 H) 4,40 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,98 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,005006	>1997
75	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 2 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 1,17 (s, 6 H) 1,43 - 1,53 (m, 2 H) 1,74 (s a, 1 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 2,82 - 3,05 (m, 1 H) 4,40 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 7,11 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H)	0,001579	>63325

	X ₄ - R ₁	X5- R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
76	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,04 - 1,11 (m, 2 H) 1,45 (m, J=7,15, 7,15, 7,15 Hz, 2 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 2,96 - 3,08 (m, 3 H) 4,17 (dt, J=30,62, 4,00 Hz, 2 H) 4,39 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 4,56 (dt, J=47,93, 3,80 Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 7,25 - 7,39 (m, 3 H) 8,18 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,004078	>24518
77	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H) 1,14 (d, J=6,02 Hz, 6 H) 1,43 (m, J=6,90, 6,90, 6,90 Hz, 2 H) 1,62 - 1,77 (m, 2 H) 2,90 - 3,09 (m, 3 H) 4,39 (t, J=7,28 Hz, 2 H) 4,72 (dquin, J=12,31, 5,96, 5,96, 5,96 Hz, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 7,02 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)		
78	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 - 0,97 (m, 2 H) 1,04 - 1,13 (m, 2 H) 1,29 - 1,41 (m, 2 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H) 1,53 - 1,66 (m, 4 H) 1,68 - 1,87 (m, 4 H) 2,96 - 3,06 (m, 1 H) 3,68 - 3,84 (m, 1 H) 3,97 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 7,08 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=5,3, 0,5 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H)	0,005732	14406
79	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,95 (m, 2 H) 1,02 - 1,10 (m, 2 H) 1,60 - 1,72 (m, 2 H) 1,75 - 1,88 (m, 2 H) 2,99-3,02 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 4,09 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 7,28 (dd, J=5,3, 0,8 Hz, 1 H) 7,30 - 7,40 (m, 3 H) 8,20 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,37 (s a, 1 H)	0,023345	1711
80	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 0,94 (m, 2 H) 1,00 - 1,10 (m, 2 H) 1,64 (m, J=7,28 Hz, 2 H) 1,82 (m, J=7,72, 7,72, 7,72 Hz, 2 H) 2,06 (s, 3 H) 2,96 (tt, J=6,96, 3,58 Hz, 1 H) 3,44 (c, J=6,78 Hz, 2 H) 4,45 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 6,69 (t, J=5,90 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J=5,27, 0,50 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,57 (td, J=7,50, 0,75 Hz, 1 H) 7,67 (td, J=7,65, 1,25 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=7,40, 0,63 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H)	0,010386	>9628
81	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,98 (m, 2 H) 1,08 (m, J=5,00 Hz, 2 H) 1,14 (d, J=5,27 Hz, 6 H) 1,37 - 1,54 (m, 2 H) 1,61 - 1,78 (m, 2 H) 2,89 - 3,08 (m, 3 H) 4,37 (m, J=5,50, 5,50 Hz, 2 H) 4,63 - 4,85 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 6,96 - 7,12 (m, 1 H) 7,26 (dd, J=7,40, 4,64 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=4,77 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=3,26 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H)	0,072449	>1380

	X ₄ -R ₁	X5-R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
82	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,97 (m, 2 H) 1,02 - 1,14 (m, 2 H) 1,34 - 1,87 (m, 12 H) 3,00 (m, J=6,80, 3,80 Hz, 3 H) 4,39 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 4,86 - 4,99 (m, 1 H) 5,46 (s, 2 H) 7,02 (t, J=5,02 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H)	0,017084	5649
83	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H) 1,02 - 1,11 (m, 2 H) 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 1,79-1,82 (m, 2 H) 2,99-3,05 (m, 1 H) 4,08 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,44 (t, J=7,4 Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 7,30 (dd, J=5,3, 0,5 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,61 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H)	0,013992	4731
84	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 2 H) 1,06-1,15 (m, 2 H) 1,68-1,72 (m, 2 H) 1,81-1,9 (m, 2 H) 2,92 - 3,07 (m, 1 H) 4,13 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 4,46 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 7,21 - 7,43 (m, 4 H) 7,68 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=5,3 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,82 (s a, 1 H)	0,018911	354
85	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63 - 1,90 (m, 4 H) 4,36 - 4,57 (m, 4 H) 4,92 (c, J=9,20 Hz, 2 H) 5,56 (s, 2 H) 7,27 (dd, J=8,16, 4,64 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=8,03, 1,25 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=4,64, 1,13 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H)	0,008536	1436
86	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,96 (m, 2 H) 1,02 - 1,11 (m, 2 H) 1,61 - 1,73 (m, 2 H) 1,83 (m, 2 H) 2,99 (m, 1 H) 4,12 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,46 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 7,28 (dd, J=5,3, 0,8 Hz, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 2 H) 7,35 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 8,20 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 9,72 (s a, 1 H)	0,03677	263
87	N	C-Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 2,14 - 2,29 (m, 2 H) 4,38 - 4,54 (m, 4 H) 5,40 (s, 2 H) 6,87 (td, J=9,03, 2,51 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J=8,53, 4,02 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=8,53 Hz, 1 H)	0,002038	>49069

	X ₄ - R ₁	X5- R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
88	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,82 - 1,01 (m, 8 H) 1,08 (m, J=5,77 Hz, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 2 H) 2,96 - 3,06 (m, 0 H) 3,23 (d, J=2,26 Hz, 2 H) 4,30 - 4,46 (m, 2 H) 4,69 - 4,83 (m, 0 H) 5,46 (s, 2 H) 7,34 (d, J=5,52 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,02 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H)	0,011068	>4517
89	N	C-H			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 - 1,99 (m, 2 H) 2,12 - 2,30 (m, 2 H) 4,39 - 4,55 (m, 4 H) 5,43 (s, 2 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 7,19 - 7,33 (m, 1 H) 7,50 (dd, J=8,16, 2,38 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,28, 1,51 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H)	0,049076	>2037
90	N	C-Cl			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 (d, J=6,52 Hz, 6 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,72 (tt, J=13,2, 1, 6,62 Hz, 1 H), 4,26 - 4,40 (m, 2 H), 4,50 (c, J=8,53 Hz, 2 H), 5,43 (s, 2 H), 7,02 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=8,28 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1 H)	0,0026	36156
91	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,88 - 1,05 (m, 2 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 1,90 - 2,11 (m, 2 H) 2,68 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 1 H) 4,40 (t, J=7,80 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 3 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,50 (dd, J=8,03, 1,51 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H)	0,01216	>8223
92	N	C-Cl			C-F	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 (d, J=6,52 Hz, 6 H), 1,55 (m, J=15,80, 7,50 Hz, 2 H), 1,62 - 1,78 (m, 1 H), 4,36 (m, J=16,31 Hz, 2 H), 4,46 (c, J=8,53 Hz, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 6,84 (td, J=9,03, 2,26 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J=8,53, 4,27 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J=8,28, 2,26 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=8,28 Hz, 1 H)	0,00672	13572

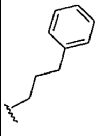



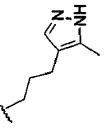
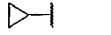
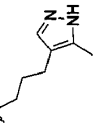
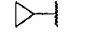
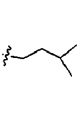

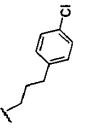

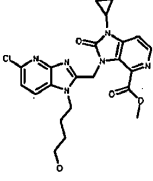
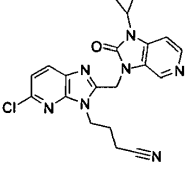
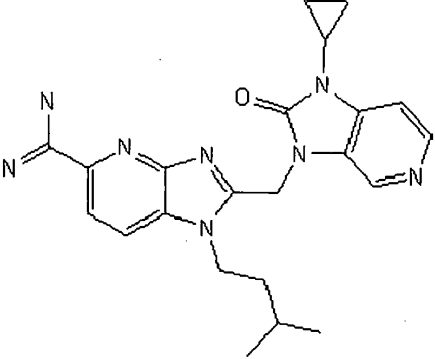
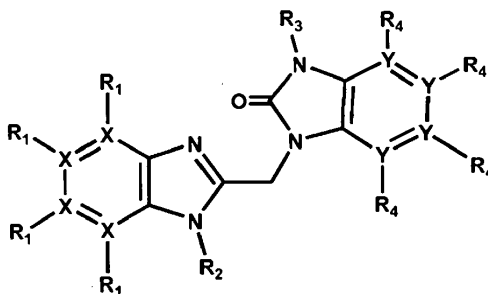
	X ₄ - R ₁	X ₅ - R ₁	R ₂	R ₃	Y-R ₄	RMN ¹ H	Actividad de WT EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
93	N	C-H			C-F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 2 H) 0,97 - 1,13 (m, 2 H) 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 2,56 - 2,70 (m, 2 H) 2,83 - 2,99 (m, 1 H) 4,42 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,39 (s, 2 H) 6,87 - 6,98 (m, 1 H) 7,13 - 7,30 (m, 8 H) 8,02 (dd, J=8,16, 1,38 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1H)	0,031484	>3176
94	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,75 - 0,96 (m, 2 H) 0,99 - 1,13 (m, 2 H) 2,03 - 2,20 (m, 2 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 2,91 - 3,06 (m, 1 H) 4,48 (t, J=7,30 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 7,12 - 7,34 (m, 4 H) 7,67 (dd, J=8,03, 2,01 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=7,78 Hz, 1H) 8,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=3,51 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,46 (d, J=4,02 Hz, 1 H)	0,1258	>748
95	N	C-H			C-F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 2 H) 0,97 - 1,09 (m, 2 H) 1,90 (s, 2 H) 2,06 (s a, 3 H) 2,28 - 2,42 (m, 2 H) 2,83 - 3,00 (m, 1 H) 4,39 (t, J=7,40 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,84 - 7,01 (m, 1 H) 7,14 - 7,30 (m, 4 H) 7,99 (dd, J=8,03, 1,25 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=4,64, 1,38 Hz, 1H)		
96	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,77 - 0,96 (m, 2 H) 1,00 - 1,12 (m, 2 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,06 (s a, 3 H) 2,37 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 2,97 (tt, J=6,93, 3,48 Hz, 1 H) 4,40 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 7,25 (dd, J=8,16, 4,64 Hz, 2 H) 7,29 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H)		
97	N	CMe ₂ NH ₂			N			
98	N	C-H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,77 - 0,94 (m, 2 H) 0,98 - 1,13 (m, 2 H) 2,01 (quin, J=7,72 Hz, 2 H) 2,58 - 2,73 (m, 2 H) 2,88 - 3,05 (m, 1 H) 4,42 (t, J=7,53 Hz, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 7,14 - 7,37 (m, 6 H) 8,04 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=4,27 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H)		

Tabla 5

	Estructura	¹ H NMR	Actividad de WT / EC ₅₀ (μM)	SI CC ₅₀ / EC ₅₀
62		¹ H RMN(400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,04 - 1,11 (m, 2 H) 1,15 - 1,22 (m, 2 H) 1,65 - 1,73 (m, 2 H) 1,80 (s a, 1 H) 1,98 - 2,15 (m, 2 H) 2,87 - 3,00 (m, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 5 H) 4,36 (t, <i>J</i> =7,40 Hz, 2 H) 5,89 (s, 2 H) 7,18 (d, <i>J</i> =8,28 Hz, 1H) 7,35 (d, <i>J</i> =5,02 Hz, 1 H) 7,63 (d, <i>J</i> =8,53 Hz, 1 H) 8,40 (d, <i>J</i> =5,27 Hz, 1 H)	0,294144	>339
49			1,450474	>68
105			0,000316	> 330179

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que satisface la fórmula I, *N*-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;



fórmula I

5

en la que cada X es independientemente C o N; al menos un X = N;

cada Y es independientemente C o N;

10 R₁ está presente cuando X = C y R₁ se selecciona del grupo de H, halógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, alcoxi de C₁-C₆, N(R₅)₂, CO(R₆), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃, y B(OH)₂; B(O-alquilo de C₁-C₆)₂;

R₁ está ausente cuando X = N

R₂ -(CR₇R₈)_n-R₉;

15 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₁₀ que incluye opcionalmente un resto de cicloalquilo seleccionado de metilciclopropilo o etilciclopropilo, cicloalquilo de C₃-C₇, alqueno de C₂-C₁₀, SO₂-R₇, CH₂CF₃ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R₄ está presente cuando Y es C, y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, CO(R₇), COO(R₇), CF₃ y halógeno,

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, COOCH₃, y CONHSO₂CH₃;

20 R₆ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo de C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo de C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo de C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo de C₃-C₇), y N(alquilo de C₁-C₆)₂;

R₇ y R₈ se escogen cada uno independientemente de H, alquilo de C₁-C₁₀ que incluye opcionalmente un resto de cicloalquilo seleccionado de metilciclopropilo o etilciclopropilo, cicloalquilo de C₃-C₇, o R₇ y R₈, tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O;

25 R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, R₁₀, alquilo de C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₇R₈, COOR₇, CON(R₇)SO₂R₈, CON(R₇)SO₂N(R₇R₈), NR₇R₈, NR₇COOR₈, OCOR₇, O-Bencilo, NR₇SO₂R₈, SO₂NR₇R₈, SO₂R₇, OCONR₇R₈, OCONR₇R₁₀, N(R₇)CON(R₇R₈), N(R₇)COOR₁₀; ftalimido, 2-metil-benzotiofen(1,1)dióxido, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

n es un número entero de 2 a 6;

30 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₇, fenilo, piridina o pirazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que comprende CF₃, CH₃, OCH₃, OCF₃ o halógeno.

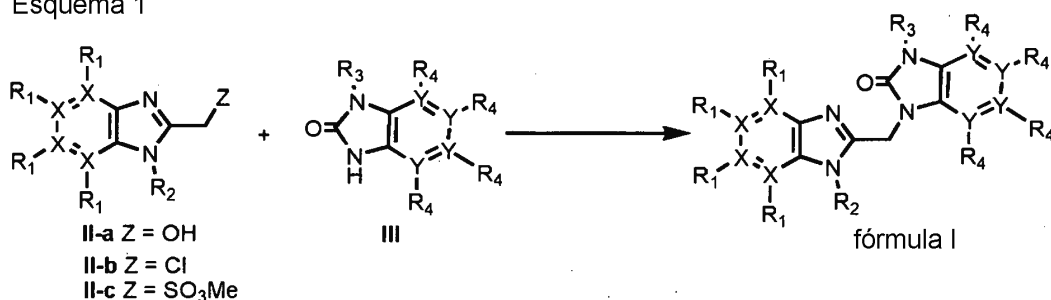
35 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₁₀ que incluye opcionalmente un resto de cicloalquilo seleccionado de metilciclopropilo o etilciclopropilo, cicloalquilo de C₃-C₇, alqueno de C₂-C₁₀, SO₂-R₇, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₇R₈, COOR₇, CON(R₇)SO₂R₈, CON(R₇)SO₂N(R₇R₈), NR₇R₈, NR₇COOR₈, OCOR₇, O-bencilo, NR₇SO₂R₈, SO₂NR₇R₈, SO₂R₇, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

40 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que un X es N, estando dicho N en cualquiera de las dos posiciones *ortho* con respecto al anillo de imidazol.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₁ en la posición *para* con respecto a C-N-R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y todos los otros R₁ son H.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₇ y R₈ son H y n es 2-4.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₉ se selecciona del grupo que consiste en OH, F, CF₂H, CF₃, alquilo de C₁-C₆, SO₂R₇.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃-C₇, y un hidrocarburo saturado de 4 miembros que contiene un átomo de oxígeno.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ es ciclopropilo o CH₂CF₃.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un Y es N, y los otros Y son C, estando el un Y que es N preferiblemente en posición *para* con respecto a N-R₃.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el R₄ en el un Y que está en posición *para* con respecto a N-R₃ es F.
12. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, en el que todos los R₄ son H.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como un medicamento.
14. 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 12.
15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 14, 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 12.
16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso como un medicamento para inhibir la replicación del RSV.
17. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, comprendiendo dicho procedimiento acoplar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en II-a, II-b, y II-c con un compuesto III según el esquema 1 a continuación,

Esquema 1



dando como resultado derivados de fórmula (I), teniendo todos los sustituyentes R y X un significado según la reivindicación 1 o 2.

18. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del RSV.