

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 263**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011 PCT/EP2011/073016**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11799682 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2651936**

54 Título: **Azaindoles en calidad de agentes antivirales del virus sincitial respiratorio**

30 Prioridad:

16.12.2010 EP 10195473

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

13.07.2017

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 2 624 263 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

Azaindoles en calidad de agentes antivirales del virus sincitial respiratorio

Campo de la invención

5 La invención se refiere a azaindoles que tienen actividad antiviral, 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 azaindoles, a composiciones que comprenden estos compuestos y a los compuestos para uso en el tratamiento de la infección por el virus sincitial respiratorio.

Antecedentes

10 El RSV o Virus Sincitial Respiratorio humano es un virus de ARN grande, miembro de la familia de los Paramyxoviridae, subfamilia pneumoviridae, junto con el virus RSV bovino. El RSV humano es el responsable de un espectro de enfermedades del tracto respiratorio en personas de todas las edades en todo el mundo. Es la principal causa de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de todos los niños se topan con el RSV en su primer año de vida, y casi todos dentro de sus dos primeros años. La infección en los niños pequeños puede provocar daño pulmonar que persiste durante años y que puede contribuir a la enfermedad pulmonar crónica en su vida posterior (sibilancias crónicas, asma). Niños mayores y adultos padecen a menudo un (mal) resfriado común después de la infección por RSV. En la vejez, la susceptibilidad aumenta de nuevo, y el RSV ha estado implicado en una serie de brotes de neumonía en los ancianos que resulta en una mortalidad significativa.

15 La infección con un virus de un determinado subgrupo no protege contra una infección subsiguiente con un aislado de RSV a partir del mismo subgrupo en la siguiente temporada de invierno. La re-infección con RSV es, por tanto, común, a pesar de la existencia de sólo dos subtipos, A y B.

20 Hoy en día sólo tres fármacos han sido aprobados para su uso contra la infección por RSV. Una primera es la ribavirina, un análogo de nucleósido, que proporciona un tratamiento de aerosol para la infección por RSV grave en niños hospitalizados. La vía de administración en aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el coste y la eficacia sumamente variable limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® (RSV-IG) y Synagis® (palivizumab), inmunoestimulantes de anticuerpos policlonales y monoclonales, están destinados a ser utilizados de forma preventiva. Ambos son muy caros, y requieren una administración parenteral.

25 Todos los demás intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el RSV han fracasado hasta ahora. Las vacunas inactivadas no lograron proteger contra la enfermedad y, de hecho, en algunos casos mejoraron la enfermedad durante la infección subsiguiente. Vacunas de gérmenes vivos atenuados se han probado con éxito limitado. Es evidente que existe la necesidad de un fármaco no tóxico y fácil de administrar eficaz contra la replicación del RSV. Sería particularmente preferible proporcionar fármacos contra la replicación del RSV que puedan ser administradas por vía oral.

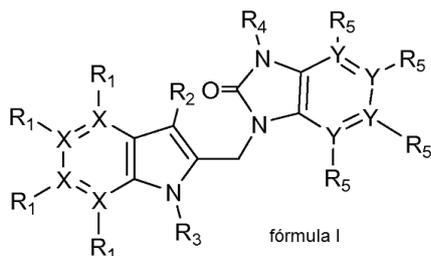
30 Una referencia titulada "Agentes antivirales de imidazopiridina e imidazopirimidina" es el documento WO 01/95910 que, de hecho, se refiere a agentes antivirales de bencimidazol. Compuestos de ese documento se presentan con actividad antiviral, pero con valores de CE_{50} a lo largo de un amplio intervalo de 0,001 μM hasta un máximo de 50 μM (que normalmente no representa la actividad biológica deseada). Otra referencia, que se refiere a agentes antivirales del RSV de bencimidazol 2-metil-sustituídos, en la misma gama de actividades es el documento WO 03/053344. Otra referencia de fondo de compuestos relacionados en la misma gama de actividades es el documento WO 02/26228 en relación con agentes antivirales de bencimidazolona. Una referencia sobre las relaciones estructura-actividad, con respecto a la inhibición del RSV, de compuestos de bencimidazol 5-sustituídos es X.A. Wang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 4592-4598.

35 Se desea proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad antiviral. En particular, sería deseable proporcionar nuevos fármacos que tengan actividad inhibidora de la replicación del RSV. Además, sería deseable recuperar las estructuras de compuestos que permitan la obtención de actividades biológicas antivirales del orden de magnitud en las regiones más fuertes de la técnica anterior (es decir, en la parte inferior del intervalo anteriormente mencionado de hasta 50 μM), y preferiblemente a una nivel de la actividad aproximadamente más activa, más preferiblemente de

actividad incluso más fuerte, que los compuestos descritos en la técnica. Un deseo adicional es encontrar compuestos que tengan actividad antiviral oral.

Sumario de la invención

5 Con el fin de acometer mejor uno o más de los deseos que anteceden, la invención, en un aspecto, presenta compuestos de azaindol antivirales representados por la fórmula I, un N-óxido, una sal por adición, una amina cuaternaria, un complejo metálico o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo:



en donde cada uno de los X es independientemente C o N, siendo N al menos un X;
un Y es N y los otros Y's son C;

- 10 R₁ está presente cuando X = C y R₁ se selecciona del grupo de H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, N(R₆)₂, CO(R₇), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃ y B(OH)₂; B(O-alquilo C₁-C₆)₂;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆ y
- 15 CO(R₇);
- R₃ es -(CR₈R₉)_n-R₁₀;
- R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alquenoilo C₂-C₁₀, SO₂-R₈, CH₂CF₃, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
- R₅ está presente cuando Y es C, y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,
- 20 alcoxi C₁-C₆, CO(R₇), CF₃ y halógeno;
- R₅ está ausente cuando Y es N;
- R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, COOCH₃ y CONHSO₂CH₃;
- R₇ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇) y N(alquilo C₁-C₆)₂;
- 25 n es un número entero de 2 a 6;
- R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o R₈ y R₉ tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O;
- R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₈R₉, COOR₈, CONR₈SO₂R₉, CON(R₈)SO₂N(R₈R₉), NR₈R₉, NR₈COOR₉, OCOR₈, NR₈SO₂R₉, SO₂NR₈R₉, SO₂R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.
- 30

En una realización preferida, R₁ está presente cuando X es C y R₁ selecciona del grupo de H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, N(R₆)₂, CO(R₇), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃ y B(OH)₂; B(O-alquilo C₁-C₆)₂.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de acuerdo con la fórmula 1 en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₈, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos anteriores para uso en el tratamiento de infecciones por el RSV en animales de sangre caliente, preferiblemente seres humanos. En aún otro aspecto, la invención reside en el uso de un compuesto tal como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de las infecciones por el RSV.

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

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

Descripción detallada de la invención

15 Las moléculas de la fórmula I, apartándose de la técnica anterior, tienen en un lado (el lado izquierdo en la fórmula como se representa) un resto azaindol sustituido. La invención, en un sentido amplio, se basa en el reconocimiento juicioso que estos compuestos de azaindol sustituidos generalmente poseen una interesante actividad inhibidora del RSV. Además de ello, estos compuestos permiten el acceso a actividades anti-RSV en las regiones altas (es decir, el extremo inferior de los valores CE₅₀) del intervalo disponible en las referencias mencionadas anteriormente. En particular, sobre la base de estos compuestos, se pueden descubrir estructuras moleculares que incluso superan a los compuestos de referencia en términos de actividades biológicas.

20 La presente invención se describirá adicionalmente con respecto a realizaciones particulares y con referencia a determinados ejemplos, pero la invención no se limita a los mismos, sino solamente por las reivindicaciones. Cuando la expresión "que comprende" se utiliza en la presente descripción y reivindicaciones, ésta no excluye otros elementos o etapas. Cuando se utiliza un artículo indefinido o definido al referirse a un nombre singular, p. ej., "un" o "una", "el" o "la", esto incluye el plural de un sustantivo, a menos que se establezca específicamente otra cosa.

25 Tal como se utiliza en esta memoria, alquilo C₁-C₆ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

30 Alquilo C₁-C₁₀ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C₁₋₆ y heptilo, octilo, nonilo, 2-metilhexilo, 2-metilheptilo, decilo, 2-metilnonilo, y similares.

35 El término 'alqueno C₂-C₁₀ utilizado en esta memoria como un grupo o parte de un grupo está destinado a comprender 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;

Cada vez que un grupo alqueno C₂-C₁₀ está enlazado a un heteroátomo, preferiblemente está enlazado a través de un átomo de carbono saturado.

40 Alcoxi C₁-C₆, como un grupo o parte de un grupo define un radical O-alquilo C₁-C₆, en donde alquilo C₁-C₆ tiene, independientemente, el significado dado anteriormente.

Cicloalquilo C₃-C₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término -(CR₈R₉)_n utilizados en esta memoria define n repeticiones del subgrupo CR₈R₉, en donde cada uno de estos subgrupos se define de forma independiente.

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

Debe tenerse en cuenta que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto con tal de que éste sea químicamente estable.

5 Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

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

10 Siempre que se utilice en lo sucesivo en esta memoria, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "los presentes compuestos" o una expresión similar se entiende que incluye los compuestos de fórmula general (I), sus *N*-óxidos, sales por 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.

15 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todos los posibles compuestos constituidos por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer.

20 A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. 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 unos con otros pretenden ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

25 Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios como se menciona en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puros" se refiere a compuestos o compuestos 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 compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y más en particular que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puros" y "diastereoméricamente puros" deben entenderse de manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

35 Formas estereoisoméricas puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

40 Los racematos diastereoméricos de fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, p. ej., cromatografía en columna.

45 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, no se determinó

experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

5 La presente invención también pretende 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 de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

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

15 Las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se ha mencionado anteriormente en esta memoria pretenden comprender las formas de sal por adición de ácidos y bases no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

20

A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

25 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón de carácter ácido también se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metal o amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

30

La expresión sal por adición tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

35 La expresión "amina cuaternaria", tal como se usa anteriormente en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden utilizar otros reaccionantes con buenos grupos lábiles tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse utilizando resinas de intercambio iónico. Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado *N*-óxido.

40

45 Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden tener propiedades de unión a metales, quelantes, complejantes y, por lo tanto pueden, existir como complejos metálicos o quelatos metálicos. Tales derivados metalados de los compuestos de fórmula (I) están destinados a ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 Se apreciará que los compuestos de la invención, con referencia a las partes izquierda y derecha de la fórmula I, anteriormente mencionadas, presentan una amplia diversidad de modificación.

Sin desmerecer el alcance global de la invención, determinadas formas de realización se discuten con más detalle a continuación.

10 En una realización preferida, a lo sumo dos X son N. En una realización preferida, un X es N. En una realización más preferida, el un X que es N está en posición *meta* o *para* con respecto a N-R₃. En una realización preferida adicional, X está en la posición *para* con respecto a N-R₃.

En una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H o halógeno. En una realización preferida adicional, R₁ en la posición *para* con respecto a N-R₃ es halógeno, y todos los demás R₁ son H. En otra forma de realización preferida halógeno es bromo o cloro. En una realización más preferida, halógeno es cloro.

15 En otra realización preferida, R₃ comprende una cadena -(CR₈R₉)_n, en donde R₈ y R₉ son preferiblemente H y n es 2-4. Preferiblemente R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en OH, F, CF₃, CF₂H y alquilo C₁-C₆, más preferiblemente 2-propilo.

En una realización preferida R₄ es cicloalquilo C₃-C₇, más preferiblemente ciclopropilo u oxetan-3-ilo.

20 En una realización preferida, y más preferiblemente en combinación con las otras realizaciones preferidas, un Y es N y los otros Y's son C. En una realización más preferida, el un Y que es N, es el Y en la posición *para* con respecto a N-R₄.

Preferiblemente, a lo sumo un R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno. Más preferiblemente, R₅ es fluoro. Lo más preferiblemente, todos los R₅ son H.

25 Compuestos preferidos son los compuestos listados en las tablas 1 y 2 que figuran más adelante. Más preferidos son los compuestos números P1, P2, P3, P4, P5 y P6. Los más preferidos son compuestos P1, P2 y P3. Un compuesto preferido adicional es P11.

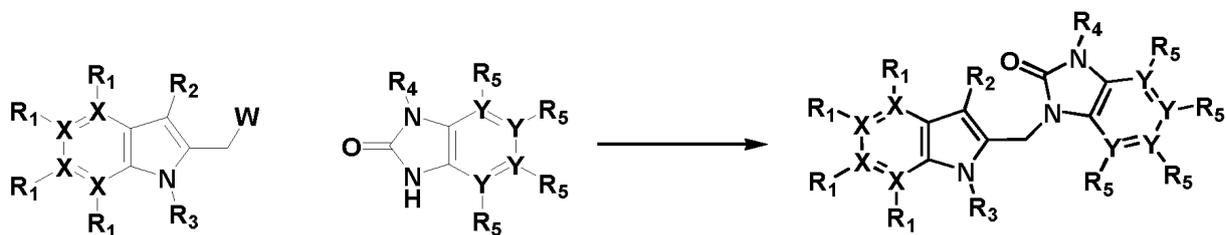
30 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por los métodos descritos a continuación, utilizando métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los de expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en esta memoria están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos de rutina conocidos en la técnica tales como los métodos descritos en libros de referencia estándares. Métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

35 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y / o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. 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, que se incorporan aquí como referencia.

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción discutidos en esta memoria a continuación. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo por procedimientos estándares, que son conocidos para un químico de experiencia ordinaria.

40 Los siguientes esquemas son ejemplares de los procedimientos para preparar compuestos de fórmula I. En los esquemas siguientes, los números utilizados, incluyendo los números del I al XVII, se utilizan por conveniencia para designar a las fórmulas en los esquemas. El uso de números del I al XVII en los esquemas que figuran a continuación no pretenden implicar que los compuestos designados por dichos números corresponden a los

compuestos de fórmulas I a XVII que se describen en esta memoria anteriormente y que se exponen en las reivindicaciones adjuntas.



II-a W = OH III I

II-b W = Cl, Br

II-c W = OMesilo, OTosilo

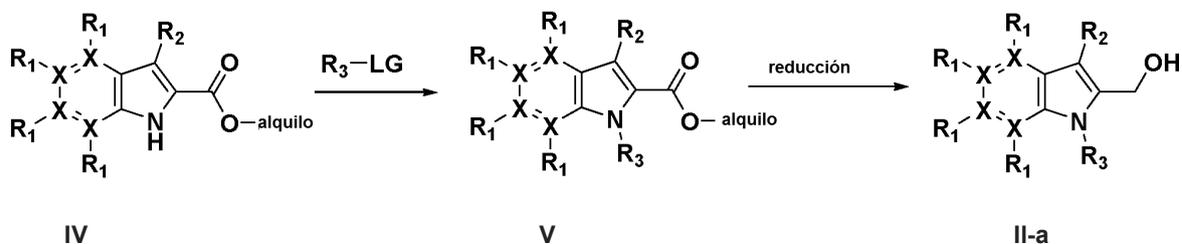
5

Esquema 1 Síntesis general de compuestos de la fórmula I

El Esquema 1 ilustra un método para la preparación de compuestos de fórmula I, en donde R₁ a R₅, X e Y se definen como anteriormente.

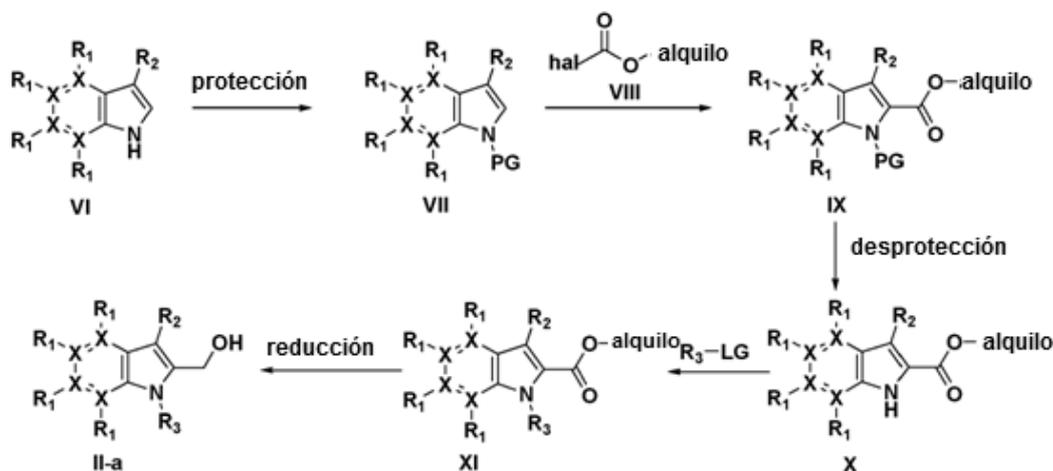
- 10 Un compuesto de fórmula I se puede sintetizar por acoplamiento de 2-hidroximetileno-indol II-a con una bencimidazolona III en un método conocido en la técnica tal como la reacción de Mitsunobu que utiliza azadiisopropildicarboxilato (DIAD) y trifenilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Alternativamente, compuestos de fórmula I se pueden preparar por el desplazamiento de W, que es un haluro, preferiblemente cloro II-b, o sulfonato tal como mesilato II-c en presencia de una base tal como, pero no limitada a hidruro de sodio,
- 15 carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

Método 1



20

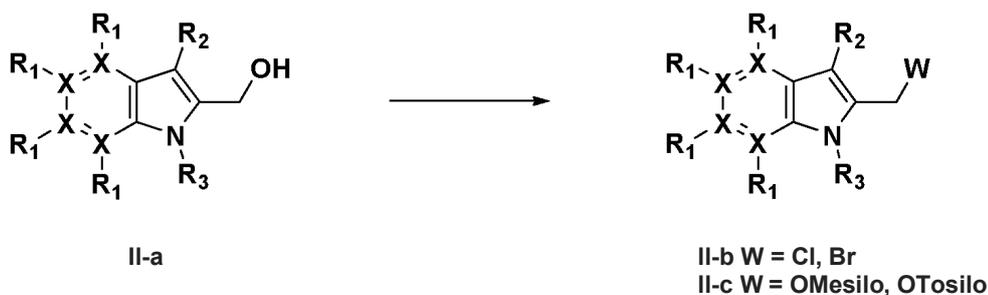
Método 2



Esquema 2: Síntesis general de un compuesto del tipo II-a

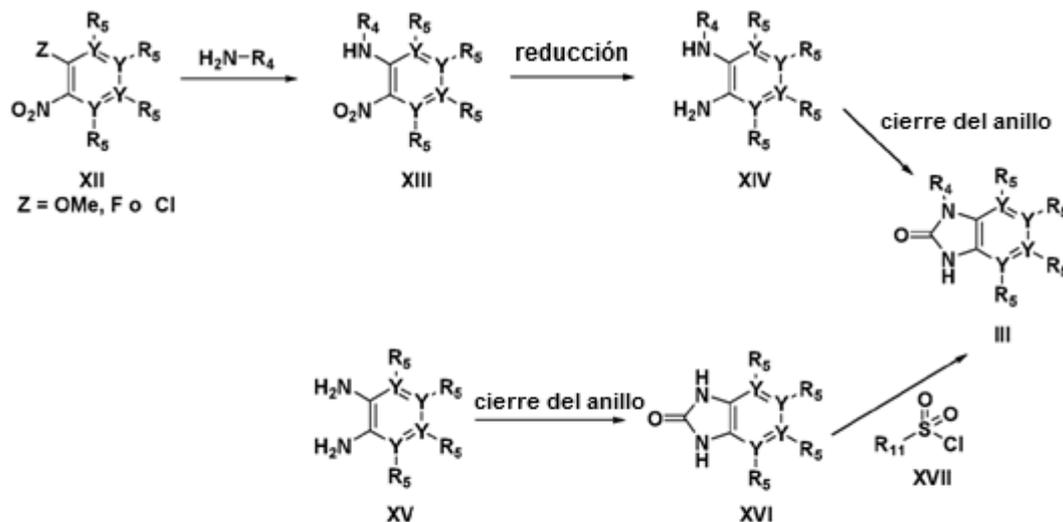
- 5 El compuesto II-a se prepara de acuerdo con los métodos como se representa en el Esquema 2. Materiales de partida IV utilizados en esta invención, de acuerdo con el método 1, se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar, pero no se limitan a por métodos conocidos en la técnica, tales como la síntesis de Reissert o la síntesis de Fischer. La reacción de un compuesto de este tipo con R₃-LG, en que LG es un grupo lábil 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 V. La conversión del éster alquílico del compuesto V en el alcohol II-a se puede hacer con un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como THF o metanol.

- 15 Alternativamente, un compuesto de tipo II-a también se puede sintetizar tal como se muestra en el esquema 2, método 2. El material de partida VI, comercialmente disponible, está protegido por un PG, en donde PG es un grupo protector tal como, pero no limitado a un tosilo, que en consecuencia, resulta en el compuesto VII. Un disolvente adecuado para este tipo de reacciones puede ser, pero no se limita a tolueno. La metalación del compuesto VII, seguido de tratamiento con el compuesto VIII, en el que el haluro es preferiblemente cloro, en un disolvente adecuado tal como, pero no limitado a THF, proporciona el compuesto IX. La separación del PG en el compuesto IX puede realizarse en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como THF y metanol para obtener indol X. La reacción de indoles X con R₃-LG, en que LG es un grupo lábil tal como un 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 XI. La conversión del éster alquílico del compuesto XI en el alcohol II-a puede llevarse a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como THF o etanol.



Esquema 3: Síntesis general de compuestos de tipo II-b y II-c

El tratamiento del alcohol II-a con reactivos tales como, pero no limitados a SOCl₂, PBr₃, *p*-TSCI, MsCl proporciona 2-clorometil-indol II-b o compuestos tales como II-c.



5

Esquema 4: Síntesis general de compuestos de tipo III

Los compuestos III se pueden sintetizar utilizando el procedimiento representado en el esquema 4. El desplazamiento de Z, que es un haluro, preferiblemente flúor, o un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi, de XII con una amina H₂N-R₄, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiltilamina, da compuestos XIII. La reducción del grupo nitro a la amina XIV se puede hacer de una manera catalítica utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, o de una manera estequiométrica utilizando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño en presencia de ácido clorhídrico concentrado. La ciclación de la diamina XIV resultante utilizando CDI, fosgeno o trifosgeno, en un disolvente tal como acetonitrilo o THF, proporciona III.

10

Alternativamente, el compuesto de tipo III se puede preparar a partir de dianilinas XV disponibles comercialmente que se pueden ciclar mediante el cierre del anillo con CDI, fosgeno o trifosgeno proporcionando compuestos intermedios de tipo XVI. La alquilación del nitrógeno de la urea de XVI se puede lograr mediante una reacción de Mitsunobu con alcoholes disponibles comercialmente, o por desplazamiento del cloro en los compuestos de tipo XVII para proporcionar un compuesto de fórmula III. La sulfonilación del nitrógeno de la urea de XVI puede llevarse a cabo por reacción de compuestos de tipo XVI con un cloruro de sulfonilo XVII.

15

20

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *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. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halo-sustituido, p. ej., ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidro-peróxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

25

30

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

5 Los compuestos de fórmula (I), tal como se preparan en los procesos descritos anteriormente en esta memoria, son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que tienen un carácter
10 suficientemente básico o ácido se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereoméricas por reacción con un ácido quiral, respectivamente base quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de un álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida, en particular la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre
15 que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. 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) tal como se especifica en esta memoria, o un
20 compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) tal como se especifica en esta memoria, y un soporte farmacéuticamente aceptable. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para actuar en contra profilácticamente, para estabilizar o reducir la infección viral y, en particular, la infección viral por el RSV, en sujetos infectados o sujetos en riesgo de ser infectados. En todavía un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de preparar una composición farmacéutica tal como se
25 especifica en esta memoria, que comprende mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), tal como se especifica en esta memoria, o de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I) tal como se especifica en esta memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de la misma se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar
30 todas las composiciones empleadas usualmente para fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición o complejo metálico, en calidad del ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en
35 forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal 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 soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes,
40 agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el soporte comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque
45 pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables, en cuyo caso el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el soporte comprende
50 opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación oral o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por esta vía. Así, en general los
55 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. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación oral o insuflación son adecuados para la administración de los presentes compuestos.

5 Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración por inhalación o insuflación a través de la boca, que comprende un compuesto de fórmula (I) y un soporte farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por inhalación de una disolución en dosis nebulizadas o aerosolizadas.

10 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, pastillas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

15 Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antivirales. Infecciones víricas tratables utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones causadas por orto- y para-mixovirus y, en particular, por el virus sincitial respiratorio (RSV) humano y bovino. Un cierto número de los compuestos de esta invención, además, son activos contra cepas mutadas de RSV. Además, muchos de los compuestos de esta
20 invención muestran un perfil farmacocinético favorable y tienen propiedades atractivas en términos de biodisponibilidad, incluyendo una semi-vida aceptable, AUC y valores pico y careciendo de fenómenos desfavorables tales como comienzo rápido insuficiente y retención tisular.

25 La actividad antiviral *in vitro* contra RSV de los presentes compuestos se testó en un ensayo tal como se describe en la parte experimental de la descripción, y puede demostrarse también en un ensayo de reducción de rendimiento del virus. La actividad antiviral *in vivo* contra RSV de los presentes compuestos se puede demostrar en un modelo de ensayo utilizando ratas del algodón tal como se describe en Wyde et al. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42). Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (I) o cualquier realización de los mismos, sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección
30 viral, particularmente una infección por RSV, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular el virus sincitial respiratorio.

35 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de los mismos se pueden utilizar como medicamentos. Dicho uso como medicamento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con virus o sujetos susceptibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección viral, 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 virales, particularmente infección por RSV.

40 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. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, contienen de 1 a 1000 mg y, en particular, 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

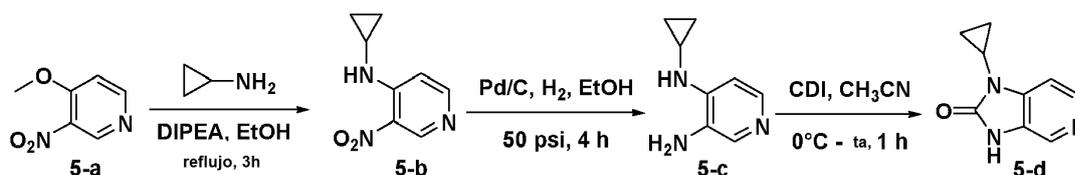
45 La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular a tratar, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso, sexo, grado de trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico
50 que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades diarias eficaces mencionados anteriormente en esta memoria son, por lo tanto, sólo directrices.

Asimismo, la combinación de otro agente antiviral y un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar como una medicina. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) otro compuesto antiviral, tal como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento antiviral. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con interferón-beta o factor de necrosis tumoral-alfa con el fin de tratar o prevenir las infecciones por RSV.

La invención se ilustrará en lo que sigue con referencia a los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Una descripción detallada de la síntesis de un ejemplo representativo de la invención, compuesto P1, se proporciona seguidamente.



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

Etapa 1: Síntesis de N-ciclopropil-3-nitropiridin-4-amina (5-b)

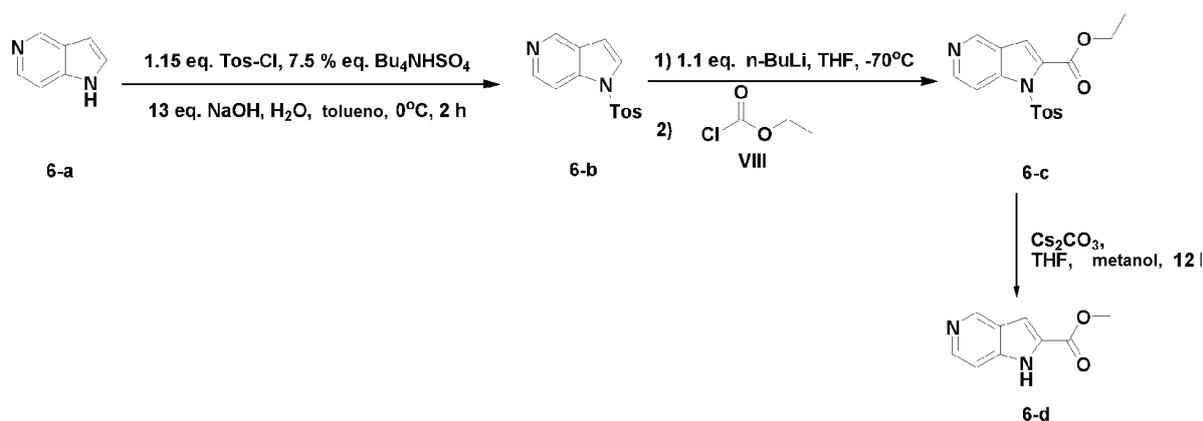
4-metoxi-3-nitropiridina **5-a** (CAS 31872-62-5) (200 g, 1300 mmol), ciclopropilamina (CAS 765-30-0) (185,5 g, 3250 mmol) y DIEA (CAS 7087-68-5) (336 g, 2600 mmol) en etanol seco (800 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0°C. El sólido se recogió mediante filtración. La torta del filtro se lavó con etanol frío (150 mL). El sólido se secó para proporcionar el compuesto **5-b** en forma de un polvo blanco (167 g, 72%).

Etapa 2: Síntesis de un N¹-ciclopropilpiridina-3,4-diamina (5-c)

Una mezcla del compuesto intermedio **5-b** (167 g, 932 mmol) en etanol (1400 mL) se hidrogenó (50 Psi) a 20°C con Pd al 10% Pd/C húmedo (34 g) en forma de un catalizador durante la noche. Tras la absorción de H₂ (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se lavó con MTBE para proporcionar el compuesto **5-c** en forma de un polvo amarillo (133 g, 95%).

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

Se añadió CDI (CAS 530-62-1) (151,8 g, 936 mmol) a una disolución del compuesto intermedio **5-c** (133 g, 891,4 mmol) en CH₃CN (1800 mL) a 0°C. La reacción se dejó calentar a 10°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, después se lavó con CH₃CN (200 mL) para proporcionar el compuesto **5-d** en forma de un polvo blanco (101 g, 65%).



Esquema 6: Síntesis de metil-1H-pirrolo [3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo (6-d)

Etapa 1: Síntesis de 1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (6-b)

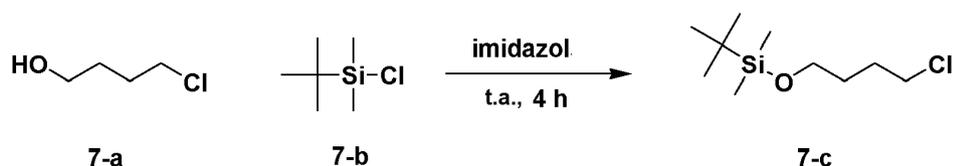
5 A una mezcla de compuesto **6-a** (CAS 271-34-1) (30 g, 253 mmol), Tos-Cl (CAS 98-59-9) (55,5 g, 291 mmol) y Bu₄NHSO₄ (CAS 2472 -88-0) (0,63 g, 1,9 mmol) en tolueno (690 mL) se añadió a 0°C una disolución de NaOH (CAS 1310-73-2) (132 g, 3,300 mmol) en agua (690 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 10°C durante 2 horas. Se añadió agua (1000 mL) y, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2000 mL x 2). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo se lavó con *terc.*-butilmetil-éter. Se obtuvo producto **6-b** en forma de un polvo blanquecino (64 g, 93%)

10 Etapa 2: Síntesis de 1-tosil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (6-c)

15 Una disolución del compuesto **6-b** (10 g, 367 mmol) en THF seco (150 mL) se enfrió a -70°C y se añadió gota a gota, bajo N₂, n-BuLi (CAS 109-72-8) (2,5 M en hexano, 16,7 mL, 41,9 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y después se añadió gota a gota, a -70°C, carbonoclorhidrato de etilo (CAS 541-41-3) (redistilado reciente, 4,2 mL, 44 mmol). La mezcla se calentó a 20°C de forma natural y se agitó a 20°C durante 1 hora. Después se añadió agua (800 mL). La mezcla se acidificó a pH = 4 a 5 con una disolución acuosa de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (400 mL x 2). A continuación, el pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 8 mediante la adición de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se lavó con *terc.*-butilmetil-éter. El sólido se secó en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (3:2). Después de la evaporación de las fracciones, se obtiene **6-c** (6 g, 47%).

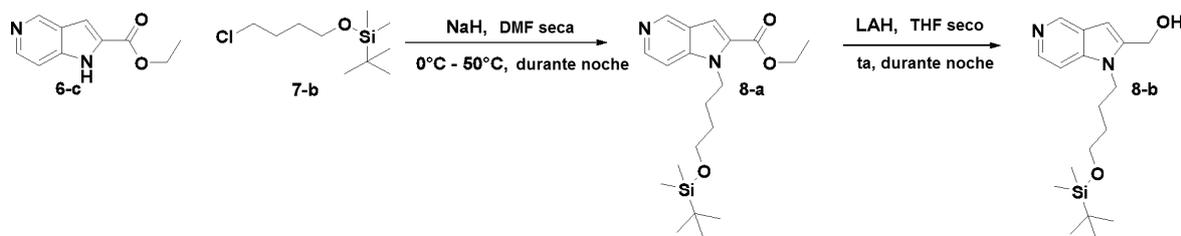
25 Etapa 3: Síntesis de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo (6-d)

Una mezcla del compuesto **6-c** (6 g, 17,4 mmol) y Cs₂CO₃ (CAS 534- 17-8) (17 g, 52,2 mmol) en metanol (70 mL) y THF (140 mL) se agitó a 15°C durante 12 h. El disolvente se separó en vacío. Se añadió H₂O (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó en vacío para dar el producto **6-d** en forma de un polvo blanco (1,39 g, 46%).

Esquema 7: Síntesis de *terc.*-butil(4-clorobutoxi)dimetilsilano (7-c)

Etapa 1: Síntesis de *tert.*-butil(4-clorobutoxi)dimetilsilano (7-c)

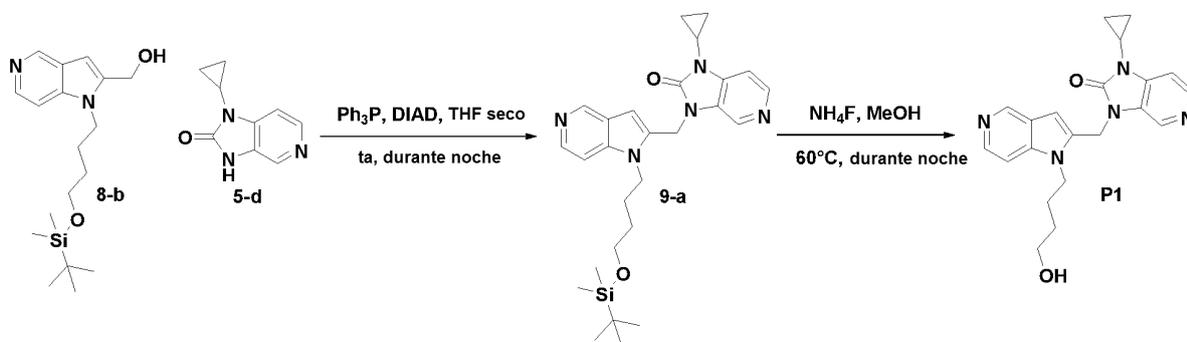
5 Compuesto **7-a**, 4-cloro-1-butanol, (CAS 928-51-8) (100 g, 920 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1000 mL) a temperatura ambiente. Imidazol (CAS 288-32-4) (81.5, 1200 mmol) y TBDMS-Cl (CAS 18162-48-6) (152 g, 1010 mmol) se añadió a 0°C. La mezcla se agitó durante 4 h a t.a. La mezcla se separó por filtración. El filtrado se lavó con disolución acuosa de HCl al 10% y salmuera. Después de la evaporación del filtrado, se obtiene el producto **7-c** en forma de un aceite claro (100 g, 50%).

Esquema 8: Síntesis de (1-(4-(*tert.*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il) metanol (**8-b**)**Etapa 1: Síntesis de 1-(4-(*tert.*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-2-carboxilato de etilo (**8-a**)**

10 El compuesto intermedio **6-c** (1,39 g, 7,89 mmol) se disolvió en DMF (20,1 mL). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió a continuación NaH (7646-69-7) (suspensión al 60% en aceite mineral, 473,3 mg, 11,8 mmol). Después de haber agitado la mezcla a 0°C durante 1 hora, se añadió **7-b** (3,47 g, 15,6 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente, y después se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se vertió en una disolución de agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite bruto pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea, eluyendo con metanol / CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto **8-a** en forma de un sólido (305 mg, 40%).

Etapa 2: Síntesis de (1-4-(*tert.*-butildimetilsililoxi)butil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metanol **8-b**

20 A una disolución de **8-a** (1,14 g, 3,14 mmol) en THF seco (100 mL) se añadió gota a gota LAH (CAS 16853-85-3) (una disolución 2M en THF, 1,89 mL, 3,77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente mediante la adición de acetato de etilo y metanol. A continuación, se vertió en una disolución de agua con hielo. La mezcla resultante se filtró sobre celite y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea, eluyendo con heptano / acetato de etilo. Después de la evaporación se obtuvo el compuesto **8-b** en forma de un aceite incoloro (980 mg, 93%).



Esquema 9: Síntesis de 1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona **P1**

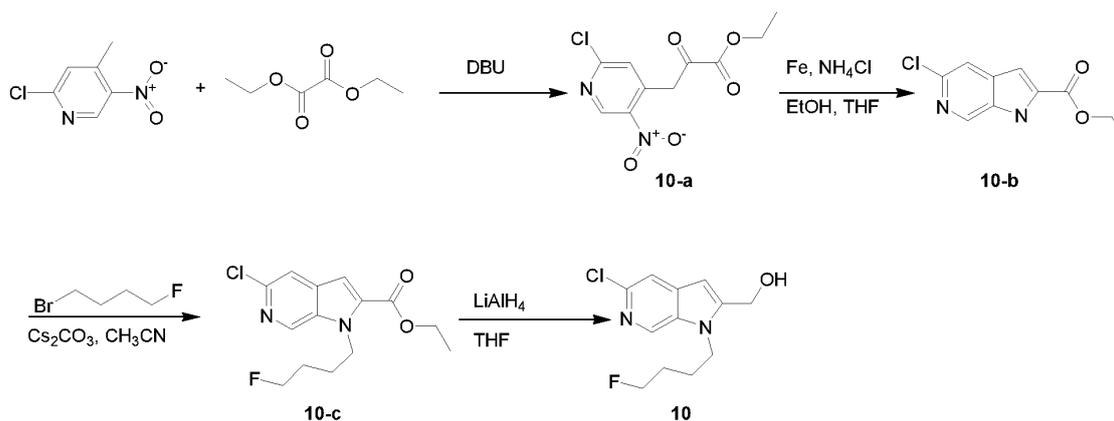
Etapa 1: Síntesis de 3-((1-(4-(terc.-butildimetilsililoxi)butil)-1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **9-a**

5 A una disolución de compuesto intermedio **8-b** (980 mg, 2,6 mmol) y compuesto intermedio **5-d** (693 mg, 3,96 mmol) en THF seco (215 mL) se añadió Ph₃P (CAS 603-35-0) (760 mg, 2,9 mmol) seguido de DIAD (CAS 2446-83-5) (0,215 mL, 2,64 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea, eluyendo con metanol / CH₂Cl₂. Después de la evaporación se obtiene el compuesto **9-a** (950 mg, 73%).

Etapa 2: Síntesis de 1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona **P1**

15 A una disolución de **9-a** (950 mg, 1,21 mmol, 63% de pureza) en metanol (74 mL) se añadió NH₄F (CAS 12125-01-8) (224,8 mg, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en columna (Prep SFC en (Chiralpak Diacel DO 20 x 250 mm), fase móvil (CO₂, metanol con iPrNH₂ al 0,2%)). Se evaporaron las fracciones deseadas, el residuo se volvió a disolver en metanol y se evaporó de nuevo, para proporcionar el compuesto **P1** en forma de un sólido blanco (147 mg, 31%).

Ejemplo 1a



Esquema 10: Síntesis de (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metanol **10**

Etapa 1: Síntesis de 3-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropanoato de etilo **10-a**

25 A una disolución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (20 g, 115 mmol) en oxalato de dietilo (150 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota DBU (20 mL, 1,15 eq) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en 200 mL de agua con hielo y esta mezcla se acidificó con 140 mL de disolución de HCl 1N. Se dejó que los semi-sólidos precipitaran y el disolvente en la parte superior de la misma se separó por decantación. Después, el residuo se agitó en etanol enfriado con hielo. El precipitado se separó por filtración y se secó en vacío para dar 29,04 g (92% de rendimiento) del compuesto objetivo **10-a**. m/z = 273 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)TM ppm 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo **10-b**

5 A una disolución de 3-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropanoato de etilo **10-a** (2,726 g, 10 mmol) en THF (80 mL) y EtOH (30 mL) se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio (50 mL). Después se añadió hierro (2,747 g, 4,9 eq) en porciones bajo agitación vigorosa a la mezcla a temperatura ambiente, la cual se calentó posteriormente a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró sobre dicalite y se lavó con THF/etanol 1/1 caliente. El filtrado se evaporó y el residuo se agitó y se calentó a reflujo en 100 mL de agua. El precipitado resultante se separó por filtración en caliente, se lavó dos veces con agua tibia y después se secó en vacío para proporcionar 1,9 g (84% de rendimiento) del compuesto objetivo **10-b**. $m/z = 225$ (M + H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆)TM ppm 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 12,59 (s ancho, 1H).

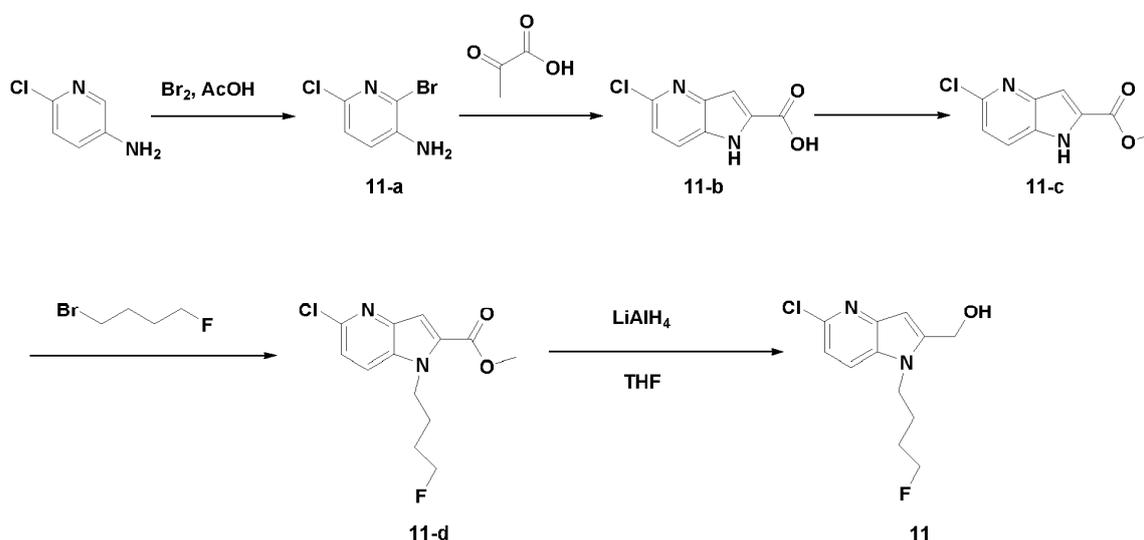
Etapas 3: Síntesis de 5-cloro-1-(4-fluorobutilo)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo **10-c**

10 A una disolución de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo **10-b** (1,9 g, 8.458 mmol) en acetonitrilo (85 mL) se añadió carbonato de cesio (3,306 g, 1,2 eq). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se añadió 1-bromo-4-fluorobutano (1,089 g, 1,2 eq) y la agitación continuó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de vidrio y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se recrystalizó en diisopropiléter. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron en vacío para dar 15 2,19 g (87% de rendimiento) del compuesto objetivo **10-c**. $m/z = 299$ (M + H)⁺.

Etapas 4: Síntesis de (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metanol **10**

20 A una disolución de 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo **10-c** (2,19 g, 7,3 mmol) en THF (150 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (8,064 mL, 1,1 eq, 1M en THF) a -75°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó agitar en el baño de enfriamiento durante dos horas mientras se calentaba lentamente hasta 0°C. Después, la mezcla se enfrió en un baño de etanol con hielo y cuidadosamente se descompuso mediante la adición de 150 mL de acetato de etilo, seguido de 10 g de Na₂SO₄·10H₂O. La mezcla se agitó durante una hora y después se secó sobre MgSO₄, se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice con diclorometano/metanol 95/5 como eluyente para dar 25 550 mg (30% de rendimiento) del compuesto objetivo **10**. $m/z = 257$ (M + H)⁺.

Ejemplo 1b



Esquema 11: Síntesis de (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol **11**

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-6-cloropiridin-3-amina **11-a**

Se añadió bromo (24,86 g, 155,57 mmol) a una disolución de 6-cloropiridin-3 amina (20,00 g, 155,57 mmol) y acetato de sodio (25,52 g, 311,14 mmol) en ácido acético (383 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se evaporó el ácido acético. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó, proporcionando 32,20 g del producto deseado **11-a** (99,8%). *m/z* = 206,96 (M + H)⁺ patrón, Cl + Br.

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico **11-b**

Ácido 2-oxopropanoico (36,22 g, 411,31 mmol), acetato de paladio(II) (7,74 g, 34,15 mmol) y Et₃N (69,11 g, 682,94 mmol) se añadieron a una disolución de 2-bromo-6-cloropiridin-3-amina **11-a** (32,20 g, 155,21 mmol) y TPP (35,83 g, 136,59 mmol) en DMF seca (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. A continuación, se evaporó el disolvente, se añadió agua y la capa de agua se lavó con EtOAc. La capa de agua se acidificó con HCl conc. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 25,21 g del producto deseado **11-b** (82,6%). *m/z* = 197,1 (M + H)⁺ patrón, Cl.

Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo **11-c**

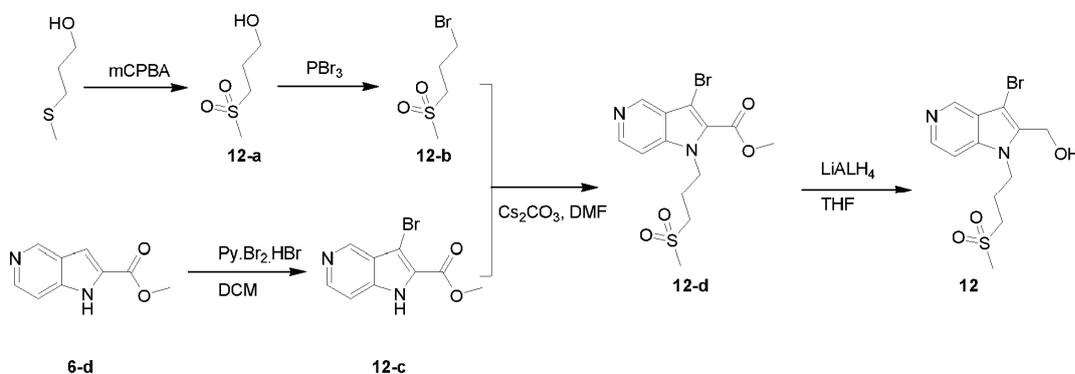
Ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxílico **11-b** (25,20 g, 128,18 mmol) se añadió a una mezcla a reflujo de ácido sulfúrico (20 ml) y metanol (400 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó a continuación y se añadió una disolución de NaHCO₃ fría hasta pH básico. El precipitado se separó por filtración y se secó, proporcionando 16,15 g del producto deseado (59,8%). *m/z* = 211,17 (M + H)⁺, patrón, Cl.

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo [3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo **11-d**

A una disolución de 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de metilo **11-c** (2,9 g, 12,2 mmol) en DMF (50 mL) se añadió sucesivamente carbonato de cesio (4 g, 12,2 mmol) y 1-bromo-4-fluorobutano (1,3 mL, 12,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se vertió en agua helada y el producto se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto objetivo **11-d** en forma de un sólido amarillento. El producto se utilizó como tal en la siguiente etapa, *m/z* = 313 (M + H)⁺, patrón, Cl.

Etapa 5: Síntesis de (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo [3,2-b]piridin-2-il)metanol **11**

A una disolución de 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-carboxilato de etilo **11-d** (3,82 g, 10,8 mmol) en THF seco (100 mL) se añadió una disolución 1M de hidruro de litio y aluminio (11,96 mL, 11,96 mmol) a -75°C. Después se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió EtOAc, seguido de disolución NH₄Cl saturada. La mezcla se agitó durante 30 min. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto objetivo (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol **11** (2,8 g, 98%). *m/z* = 257 (M + H)⁺, patrón, Cl.



Ejemplo 1c

Esquema 12: Síntesis de (3-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-yl)metanol **12****Etapas 1: Síntesis de 3-(metilsulfonyl)propan-1-ol **12-a****

3-(metiltio)propan-1-ol (200 g, 1900 mmol, CAS 505-10-2) se disolvió en CH₂Cl₂ (2000 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Entonces se añadió en porciones *m*-CPBA al 85% en agua (970 g, 5700 mmol, CAS 937-14-4) manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se purificó mediante columna de resolución instantánea (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 y luego acetato de etilo: metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto intermedio **12-a** (75 g, 29%).

Etapas 2: Síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **12-b**

El compuesto intermedio **12-a** (75 g, 543 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (750 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Después se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (53,6 mL, 570 mmol) manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se vertió en hielo-agua. La capa orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 500 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó en vacío para dar el compuesto del título **12-b** (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).

Etapas 3: Síntesis de 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo **12-c**

A una mezcla de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo **6-d** (30 g, 96 mmol) en DCM (300 mL) se añadió tribromuro de piridinio (38 g, 1 eq) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El sólido se filtró y se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se evaporó en vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (C18, eluyente: CH₃OH/H₂O desde 15/85 a 45/55 con TFA al 0,1% como tampón). Las fracciones puras se recogieron y los componentes volátiles se separaron en vacío y la disolución acuosa se basificó con NaHCO₃ a pH = 8. El residuo se extrajo con DCM (100 ml*2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó en vacío y el residuo se lavó con *t*-butil-metil-éter (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). El sólido resultante se secó en alto vacío para dar 2,43 g (11%) del producto objetivo **12-c**. *m/z* = 256 (M + H)⁺.

Etapas 4: Síntesis de 3-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo **12-d**

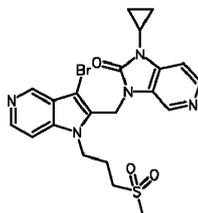
Una suspensión de 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo **12-c** (1000 mg, 3,92 mmol), 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **12-b** (804 mg, 3,92 mmol) y carbonato de cesio (1277 mg, 3,92 mmol) en DMF seca (8 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El producto se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente partiendo de 0% a 10% de MeOH/DCM. Después de la evaporación y del secado en vacío, se obtuvieron 750 mg (2,0 mmol, 51,0%) del producto objetivo **12-d** en forma de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10-2,23 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,13-3,22 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,65 (t, *J* = 7,28 Hz, 2 H) 7,75 (dd, *J* = 6,02, 1,00 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 8,88 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H); *m/z* = 375 (M + H)⁺, patrón, Br.

Etapas 5: Síntesis de (3-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-yl)metanol **12**

3-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carboxilato de metilo **12-d** (750 mg, 1,554 mmol) se disolvió en THF seco (16 ml), la disolución se colocó bajo una atmósfera de N₂ y se enfrió a -78°C. A continuación, se añadió gota a gota, a -78°C, una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio (1.865 ml, 1,865 mmol) en THF. A continuación, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió cuidadosamente EtOAc, seguido por una disolución acuosa de cloruro de amonio saturado. La mezcla se agitó durante 30 minutos y, a continuación, el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 200 mg (0,576 mmol, 37,1%) del producto en forma de un sólido blanco. La capa de agua se evaporó y el residuo se agitó en MeOH. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad sobre sílice. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando un gradiente partiendo de 0% a 10% de MeOH / DCM. Después de la evaporación y el secado en vacío, se obtuvieron 140 mg (0,403 mmol, 25,9%) del producto objetivo **12** en forma de un sólido blanco, *m/z* = 347 (M + H)⁺, patrón, Br.

Ejemplo 1d

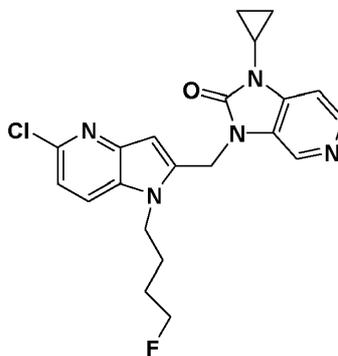
Síntesis de 3-((3-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **P17**

**P17**

- 5 Una disolución de (3-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metanol **12** (200 mg, 0,576 mmol), 1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona (101 mg, 0,576 mmol) y trifetilfosfina (151 mg, 0,576 mmol) en THF seco (4 ml) se colocó bajo una atmósfera de N₂. Después se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (113 µl, 0,576 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido formado se separó por filtración y se lavó con dietiléter para dar 83 mg del producto deseado **P17** en forma de un polvo blanco (0,165 mmol, 27,0%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89-0,98 (m, 2 H) 1,03-1,12 (m, 2 H) 1,74-1,88 (m, 2 H) 2,92 (s, 3 H) 3,00 (tt, *J* = 6,84, 3,45 Hz, 1 H) 3,07 (t, *J* = 7,30 Hz, 2 H) 4,39 (t, *J* = 7,65 Hz, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 7,28 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 5,77 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,24 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J* = 6,02 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H); *m/z* = 504 (M + H)⁺, patrón, Br.

Ejemplo 1e

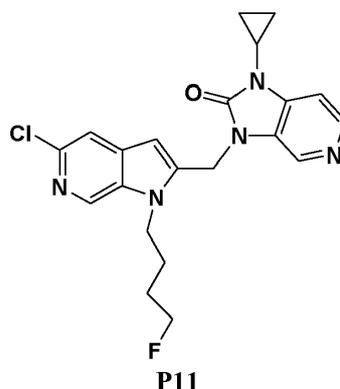
- 15 Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **P42**

**P42**

- 20 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **P42** se sintetizó siguiendo el procedimiento reseñado para la síntesis de 3-((3-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona **P17**, utilizando (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol **11** en lugar de (3-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-il)metanol **12**. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,88-0,96 (m, 2 H) 1,03-1,12 (m, 2 H) 1,47-1,72 (m, 4 H) 2,98 (tt, *J* = 6,93, 3,61 Hz, 1 H) 4,18-4,53 (m, 4 H) 5,34 (s, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,18 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H).

Ejemplo 1f

Síntesis de 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P11**



5 3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P11** se sintetizó siguiendo el procedimiento reseñado para la síntesis de 3-((3-(metilsulfonyl)propil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona **P17**, utilizando (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il)metanol **10** en lugar de (3-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metanol **12**. 1H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,87-0,97 (m, 2 H), 1,02-1,13 (m, 2 H), 1,57-1,78 (m, 4 H), 2,99 (tt, *J* = 6,9, 3,6 Hz, 1 H), 4,30-4,43 (m, 3 H), 4,49 (m, *J* = 5,7, 5,7 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 7,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H); *m/z* = 414 (M + H)⁺.

10

Ejemplo 2

Caracterización de compuestos, y ensayos para la actividad inhibidora de RSV

Detalles experimentales generales

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

15 Método 1:

La medición por HPLC se realizó utilizando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de la matriz de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada 220 nm), un calentador de la columna y una columna tal como se especifica a continuación. El caudal de la columna se dividió en un Agilent MSD series G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (presión atmosférica de ionización por electroproyección). Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000. La tensión de la aguja capilar era de 2500 V para modo de ionización positivo y 3000 V para modo de ionización negativo. La tensión de fragmentación era 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo en 350°C a un caudal de 10 l/min. Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, 100% de A se mantuvo durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente a 40% de A y 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 mL. La temperatura de la estufa era de 50°C. (polaridad de MS: positiva)

20

25

Método 2:

La medición por HPLC se realizó utilizando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de la matriz de diodos (DAD) (longitud de onda utilizada 220 nm), un calentador de la columna y una columna tal como se especifica a continuación. El caudal de la columna se dividió en un Agilent MSD series G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (presión atmosférica de ionización por electroproyección). Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000. La tensión de la aguja capilar era de 2500 V para modo de ionización positivo y 3000 V para modo de ionización negativo. La tensión de fragmentación era 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo en 350°C a un caudal de 10 l/min. Se llevó a cabo una HPLC de fase

30

35

5 inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 mm con un caudal de 0,8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, 90% de A y 10% de B se mantuvo durante 0,8 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente a 20% de A y 80% de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se utilizaron volúmenes de inyección típicos de 2 mL. La temperatura de la estufa era de 50°C. (polaridad de MS: positiva)

Método 3:

10 Columna: XTerra MS C18 2,5 μ , 4,6 x 50 mm, fase móvil A: NH₄OOCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en agua, fase móvil B: metanol que opera a una temperatura de la columna de 50°C utilizando 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:

15 Columna: SunFire C18 3,5 μ 4,6 x 100 mm, fase móvil A: NH₄OOCH 10 mM + HCOOH al 0,1% en agua, fase móvil B: metanol que opera a una temperatura de la columna de 50°C utilizando un caudal de 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, operando a 400 MHz para ¹H. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y un valor de *J* en Hz. La multiplicidad se indica utilizando las abreviaturas siguientes: d para doblete, t para triplete, m para multiplete, etc. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en láminas de aluminio de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck KGaA).

20 **Actividad antiviral**

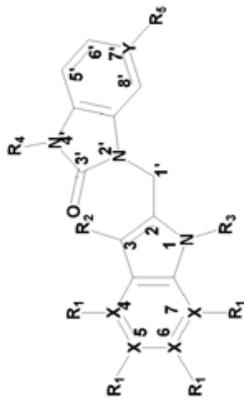
25 Placas negras de microtitulación de fondo transparente de 96 pocillos (Corning, Amsterdam, Países Bajos) se llenaron por duplicado utilizando un sistema robot personalizado con diluciones en serie cuádruples de compuesto en un volumen final de 50 μ l de medio de cultivo [medio RPMI sin rojo fenol, FBS al 10%, 0,04% de gentamicina (50 mg/mL) y 0,5% de DMSO]. A continuación, se añadieron a cada uno de los pocillos 100 μ l de una suspensión de células HeLa (5 x 10⁴ células/mL) en medio de cultivo, seguido de la adición de 50 μ l de virus rgRSV224 (MOI = 0,02) en medio de cultivo utilizando un dispensador Multidrop (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). El virus rgRSV224 es un virus modificado que incluye un gen GFP adicional (Hallak et al, 2000) y fue licenciado de NIH (Bethesda, MD, EE.UU). Medio, controles infectados con virus y de forma simulada se incluyeron en cada uno de los ensayos. Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂. Tres días después de exposición post-virus, la replicación viral se cuantificó mediante la medición de la expresión de GFP en las células mediante un microscopio láser MSM (Tibotec, Beerse, Bélgica). La CE₅₀ se definió como la concentración inhibidora del 50% para la expresión de GFP. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en un conjunto de placas blancas de microtitulación de 96 pocillos (Corning) y la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa se determinó midiendo el contenido de ATP de las células utilizando el kit ATPlite (PerkinElmer, Zaventem, Bélgica) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La CC₅₀ se definió como la concentración del 50% para la citotoxicidad.

Referencias

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

Ejemplo 3

40 Derivados P2 a P10, P11-P26, P29-P30, P32-44 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los compuestos se ensayaron en cuanto a la actividad inhibidora de RSV. Los resultados se representan en las tablas 1 a 3 que figuran a continuación, con referencia a la fórmula la con átomos de anillo numerados como sigue:

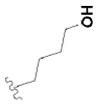
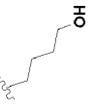
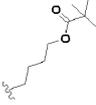


fórmula la

Tabla 1

	Nombre del compuesto	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	X ₇ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₇ -R ₅	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P1	1-Ciclopropil-3-[(1-(4-hidroxi-butil)-1H-pirrol-3,2-cipridin-2-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	C-H	N	C-H	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.98-1.07 (m, 2 H) 1.13 - 1.21 (m, 2 H) 1.52 - 1.77 (m, 4 H) 1.98 - 2.73 (m, 1 H) 2.87 - 3.02 (m, 1 H) 3.64 (t, J=5.90 Hz, 2 H) 4.19 - 4.31 (m, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 6.71 (s, 1 H) 7.16 (m, J=4.64, 4.64 Hz, 1 H) 8.18 - 8.32 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H)	378 (MH⁺)	1.05	>98360.3
P2	3-[[5-Cloro-1-(4-hidroxi-butil)-1H-pirrol-3,2-b]piridin-2-il]metil]-1-ciclopropil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-Cl	C-H	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.98 (m, 2 H) 0.99 - 1.12 (m, 2 H) 1.28 - 1.40 (m, 2 H) 1.40 - 1.59 (m, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 1 H) 3.43 - 3.60 (m, 2 H) 4.27 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 4.42 (s ancho., 1 H) 5.33 (s, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 7.16 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.27 - 7.47	412 (MH⁺)	15.6	>9836.0

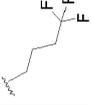
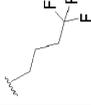
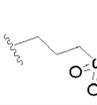
Nombre del compuesto	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	X ₇ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₇ -R ₅	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P3 1-Ciclopropil-3-[[1-(3-metilbutil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-H	C-H	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.94 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 1.01 - 1.07 (m, 2 H) 1.12 - 1.22 (m, 2 H) 1.34 - 1.43 (m, 2 H) 1.59 - 1.72 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 4.17 - 4.26 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.10 (dd, J=8.29, 4.59 Hz, 1 H) 7.1 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.33 - 8.37 (m, 1 H) 8.44 (dd, J=4.59, 1.27 Hz, 1 H)	376 (MH ⁺)	62.9	67978.2
P4 1-Ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxi-butil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	C-H	C-H	N	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.00 - 1.07 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.52 - 1.90 (m, 4 H) 2.89 - 3.01 (m, 1 H) 4.29 - 4.42 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 7.16 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)	378 (MH ⁺)	129.4	>9836.0
P5 1-Ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxi-butil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-H	C-H	C-H	H			N	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.91 - 0.98 (m, 2 H) 1.04 - 1.13 (m, 2 H) 1.33 - 1.61 (m, 4 H) 2.94 - 3.05 (m, 1 H) 3.29 - 3.37 (m, 3 H) 4.27 (t, J=7.41 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.68 (s, 0 H) 7.12 (dd, J=8.29, 4.59 Hz, 0 H) 7.28 (dd, J=5.27, 0.59 Hz, 0 H) 7.87 (d, J=8.20 Hz, 0 H) 8.24 (d, J=5.27 Hz, 0 H) 8.31 (dd, J=4.68, 1.37 Hz, 0 H) 8.39 (s, 0 H)	378 (MH ⁺)	160.3	>98360.3

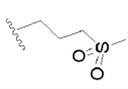
	Nombre del compuesto	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	X ₇ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₇ -R ₅	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
P6	1-Ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxi)butil]-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-O OMe	C-H	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.98 (m, 2 H) 1.03-1.12 (m, 2 H) 1.30-1.52 (m, 4 H) 2.99 (m, J=7.00, 3.40, 3.40 Hz, 1 H) 3.26 - 3.32 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.22 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 4.42 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 5.28 (s, 2 H) 6.49 - 6.63 (m, 2 H) 7.27 (dd, J=5.14, 0.63 Hz, 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 0 H) 8.24 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)	408 (MH ⁺)	219.5	>9836.0
P8	1-Ciclopropil-3-[[5-hidroxi-1-(4-hidroxi)butil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-OH	C-H	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.96 (m, 2 H) 1.02-1.11 (m, 2 H) 1.29-1.51 (m, 4 H) 2.98 (tt, J=6.93, 3.48 Hz, 1 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 4.14 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 4.42 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 6.02 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 11.39 (s ancho, 1 H)	394 (MH ⁺)	8464.9	>9836.0
P9	2,2-Dimetilpropanoato de 4-[[2-[[1-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il]metil]-5-hidroxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]butilo	N	C-OH	C-H	C-H	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.90 - 0.99 (m, 2 H) 1.01 - 1.19 (m, 11 H) 1.43 - 1.67 (m, 4 H) 3.05 (tt, J=6.71, 3.45 Hz, 1 H) 3.75 - 4.05 (m, 2 H) 4.11 - 4.32 (m, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.04 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 6.14 (s, 1 H) 7.53 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 11.50 (s ancho, 1 H)	478 (MH ⁺)	>9836.0	>9836.0
P10	1-Ciclopropil-3-[[1-(3-metilbutil)-	C-H	C-H	C-H	N	H			N	¹ H RMN (400 MHz, CHLOROFORM-d)	376	>98360.3	>98360.3

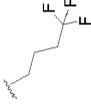
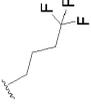
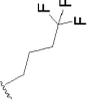
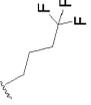
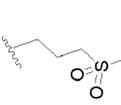
Nombre del compuesto	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	X ₇ -R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₇ -R ₅	¹ H RMN	LC-MS	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	Toxicidad CC ₅₀ (nM)
1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona									δ ppm 0.93 (d, J=6.44 Hz, 6 H) 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.43 - 1.52 (m, 2 H) 1.62 - 1.72 (m, 1 H) 2.88 - 2.98 (m, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.03 (dd, J=7.81, 4.68 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=5.27, 0.59 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=7.80, 1.56 Hz, 1 H) 8.27 - 8.38 (m, 3 H)	(MH ⁺)		

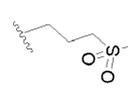
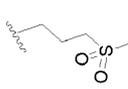
Tabla 2

	X ₄ -R ₁	X ₅ -R ₁	X ₆ -R ₁	X ₇ -R ₁	Y ₇ -R ₅	R ₄	R ₃	R ₂	H	N	C-Cl	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
P11	CH	C-Cl	N	N	N			H				5.326	>9387
P12	CH	C-Cl	N	N	N			H				2.375	>10526
P13	CH	C-Cl	N	N	N			H				0.938	>10659

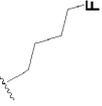
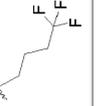
	X_{4-} R_1	X_{5-} R_1	X_{6-} R_1	R_2	R_3	R_4	Y_{7-} R_5	1H RMN	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
		Cl						(t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.91 (q, J=9.0 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 7.46 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.33 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H)		1
P14	CH	Cl	N	H			C- F	1H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.85 (quin, J=7.5 Hz, 2 H), 2.34 (m, J=16.3, 11.2 Hz, 2 H), 4.45 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.87 (q, J=9.4 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 6.94 - 7.07 (m, 1 H), 7.29 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.39 (m, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H)	17.171	>5823
P15	CH	Cl	N	H			N	1H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 - 1.76 (m, 4 H), 4.31 - 4.45 (m, 3 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 4.91 (q, J=9.1 Hz, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H), 7.46 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.32 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H)	1.585	51626
P16	CH	Cl	N	H			C- F	1H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.84 - 0.96 (m, 2 H), 0.99 - 1.12 (m, 2 H), 1.80 (quin, J=8.0 Hz, 2 H), 2.25 - 2.43 (m, 2 H), 2.93 (tt, J=7.0, 3.6 Hz, 1 H), 4.44 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.94 (ddd, J=10.1, 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.1 - 7.28 (m, 2 H), 7.56 (d, J=0.7 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H)	39.811	>2730
P17	CH	N	CH	Br			N	1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89-0.98 (m, 2 H) 1.03-1.12 (m, 2 H) 1.74 - 1.88 (m, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.00 (tt, J=6.84, 3.45 Hz, 1 H) 3.07 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 4.39 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.28 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.24 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H)		

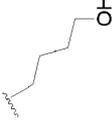
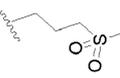
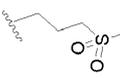
	X_4^- R_1	X_5^- R_1	X_6^- R_1	R_2	R_3	R_4	Y_7^- R_5	1H RMN	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
P18	CH	N	CH	H			N	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 - 0.97 (m, 2 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.97 (m, $J=15.06$, 7.78, 7.78 Hz, 2 H) 2.94 - 3.05 (m, 4 H) 3.16 (t, $J=8.00$ Hz, 2 H) 4.43 (t, $J=7.65$ Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 7.29 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 8.25 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H)	0.98	>10208 9
P19	CH	N	CH	H			N	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.00 - 1.07 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.66 - 1.81 (m, 4 H) 2.94 (dt, $J=6.96$, 3.42 Hz, 1 H) 4.28 (t, $J=7.40$ Hz, 2 H) 4.35 (s, 1 H) 4.47 (t, $J=5.40$ Hz, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.15 (d, $J=5.30$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.88 (d, $J=1.00$ Hz, 1 H)	0.536	>18657 4
P20	CH	N	CH	H			N	1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 - 0.96 (m, 8 H), 1.03 - 1.14 (m, 2 H), 1.21 - 1.36 (m, 2 H), 1.60 (dq, $J=13.2$, 6.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.98 (tt, $J=7.0$, 3.5 Hz, 1 H), 4.24 (m, $J=8.1$ Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H)	0.28	294002
P21	CH	N	CH	H			N	1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 2 H), 1.03 - 1.13 (m, 2 H), 1.70 (quin, $J=7.9$ Hz, 2 H), 2.19 - 2.41 (m, 2 H), 2.97 (tt, $J=7.0$, 3.6 Hz, 1 H), 4.35 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.29 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=5.9$ Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H)	0.247	>40521 0
P22	CH	N	CH	Cl			N	1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 2 H) 1.05 - 1.14 (m, 2 H) 1.56 (quin, $J=7.96$ Hz, 2 H) 2.23 (m, $J=16.65$, 11.16 Hz, 2 H) 2.95 (tt, $J=6.86$, 3.57 Hz, 1 H) 4.33 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.30 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=5.85$ Hz, 1 H) 8.21 - 8.29 (m,	4.998	>20007

	X₄- R₁	X₅- R₁	X₆- R₁	R₂	R₃	R₄	Y₇- R₅	¹H RMN	Actividad WT CE₅₀ (nM)	SI CC₅₀ /CE₅₀
								2 H) 8.35 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H)		
P23	CH	N	CH	F			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.84 - 0.92 (m, 2 H) 1.03 - 1.12 (m, 2 H) 1.63 (quin, J=7.87 Hz, 2 H) 2.23 (m, J=10.98 Hz, 2 H) 2.94 (tt, J=6.91, 3.70 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.29 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=5.85, 1.46 Hz, 1 H) 8.23 - 8.34 (m, 3 H) 8.91 (s, 1 H)	29.267	>3416
P25	CH	N	CH	Me			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 (m, J=5.85 Hz, 1 H) 1.08 (m, J=6.95, 1.83 Hz, 1 H) 1.38 - 1.50 (m, 2 H) 2.06 - 2.22 (m, 2 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 4.21 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 7.28 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.19 - 8.25 (m, 2 H) 8.84 (s, 1 H)	1.352	>73885
P26	CH	N	CH	I			N	¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.83 - 0.96 (m, 2 H) 1.04 - 1.15 (m, 2 H) 1.51 (dt, J=15.73, 7.87 Hz, 1 H) 2.22 (m, J=16.65, 11.16 Hz, 1 H) 2.95 (tt, J=6.95, 3.48 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=7.68 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.30 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.24 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H)	2.35	21638
P29	CH	N	CH	Br			C- F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.86 (m, J=15.18, 7.72, 7.72 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.03-3.16 (m, 2 H) 4.42 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 4.85 (q, J=9.29 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 7.05 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.74 (s, 1 H)	63.537	307

	X_4^- R_1	X_5^- R_1	X_6^- R_1	R_2	R_3	R_4	Y_7^- $-R_5$	1H RMN	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
P30	CH	N	CH	H			C- F	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.00 (m, <i>J</i> =6.53 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.12 - 3.23 (m, 2 H) 4.42 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 2 H) 4.86 (q, <i>J</i> =8.70 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 6.99 (t, <i>J</i> =8.91 Hz, 1 H) 7.29 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1 H) 7.37 (dd, <i>J</i> =7.91, 4.39 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.22 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H)	0.614	>16298 6
P32	N	Cl	CH	H			N	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 6 H) 0.90 - 0.96 (m, 2 H) 1.05 - 1.12 (m, 2 H) 1.27 - 1.37 (m, 2 H) 1.59 (dq, <i>J</i> =13.30, 6.65, 6.65, 6.65 Hz, 1 H) 2.98 (tt, <i>J</i> =7.03, 3.51 Hz, 1 H) 4.26 (t, <i>J</i> =8.00 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 7.17 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =5.27, 0.75 Hz, 1 H) 7.92 (dd, <i>J</i> =8.53, 0.75 Hz, 1 H) 8.25 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.37 (d, <i>J</i> =0.50 Hz, 1 H)	7.771	>1286
P33	N	Cl	CH	H			N	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.90-0.98 (m, 2 H) 1.02-1.10 (m, 2 H) 1.95 (m, <i>J</i> =7.40, 7.40 Hz, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.00 (tt, <i>J</i> =7.00, 3.80 Hz, 1 H) 3.08 - 3.19 (m, 2 H) 4.42 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 7.22 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 7.28 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.03 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.26 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H)	5.756	>17372
P34	N	Cl	CH	H			N	1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 6 H) 1.26 - 1.40 (m, 2 H) 1.60 (dq, <i>J</i> =13.25, 6.73, 6.73, 6.73 Hz, 1 H) 4.28 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H) 4.97 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 5.08 (t, <i>J</i> =6.53 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.52 - 5.63 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H)	35.012	>2856
P35	N	Cl	CH	H			C- H	1H RMN (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.18 (m, 2 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 3.01 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H),	7.864	>12716

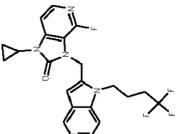
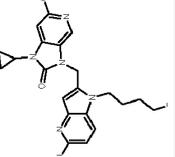
	X₄- R₁	X₅- R₁	X₆- R₁	R₂	R₃	R₄	Y₇- R₅	¹H RMN	Actividad WT CE₅₀ (nM)	SI C₅₀ /CE₅₀
										
								4.26 (t, J=8.30 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.01 (td, J=7.80, 1.00 Hz, 1 H) 7.08 (td, J=7.65, 1.00 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.25 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.78 Hz, 1 H)		
P40	N	Cl	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.96 (m, 2 H) 1.04 - 1.14 (m, 2 H) 1.65 - 1.79 (m, 2 H) 2.21 - 2.37 (m, 2 H) 2.97 (tt, J=6.96, 3.58 Hz, 1 H) 4.36 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.68 (s, 1 H) 7.21 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H)	2.699	>37045
P42	N	Cl	CH	H			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) 1.47 - 1.72 (m, 4 H) 2.98 (tt, J=6.93, 3.61 Hz, 1 H) 4.18 - 4.53 (m, 4 H) 5.34 (s, 2 H) 6.69 (s, 1 H) 7.18 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H)	2.839	17031
P43	N	Cl	CH	H			C- H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.83 - 0.96 (m, 2 H) 1.06 (m, J=5.27 Hz, 2 H) 1.58 - 1.77 (m, 2 H) 2.27 (m, J=4.52 Hz, 2 H) 2.86 - 2.98 (m, 1 H) 4.37 (t, J=6.78 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 6.95 - 7.36 (m, 5 H) 8.04 (d, J=8.28 Hz, 1 H)	69.218	1291
P45	N	CH	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 2 H) 1.03 - 1.14 (m, 2 H) 1.47 - 1.75 (m, 4 H) 2.99 (tt, J=6.90, 3.64 Hz, 1 H) 4.22 - 4.55 (m, 4 H) 5.34 (s, 2 H) 6.70 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=8.28, 4.52 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.27 Hz, 1	42.875	>2332

	X₄- R₁	X₅- R₁	X₆- R₁	R₂	R₃	R₄	Y₇- R₅	¹H RMN	Actividad WT CE₅₀ (nM)	SI CC₅₀ /CE₅₀
								H) 8.31 (dd, J=4.52, 1.26 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H)		
P46	N	CF 3	CH	H			N	¹ H R (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89-0.98 (m, 2 H) 1.04-1.14 (m, 2 H) 1.52 - 1.77 (m, 4 H) 2.99 (tt, J=6.90, 3.51 Hz, 1 H) 4.30 - 4.54 (m, 4 H) 5.40 (s, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.29 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H)	132	>755
P47	N	Cl	CH	H			C- F	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 - 1.76 (m, 4 H), 4.34 (d, J=2.3 Hz, 3 H), 4.46 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 4.86 (q, J=9.2 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 6.93 - 7.05 (m, 1 H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.8, 4.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1 H)	138	>720
P48	N	Cl	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 - 1.77 (m, 4 H), 4.23 - 4.40 (m, 3 H), 4.46 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 4.91 (q, J=9.2 Hz, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H)	7.358	10490
P49	N	Cl	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.68-1.82 (m, 2 H) 2.19-2.35 (m, 2 H) 4.37 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 4.90 (q, J=9.20 Hz, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 7.22 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H)	2.095	>34306

	X ₄ ⁻ R ₁	X ₅ ⁻ R ₁	X ₆ ⁻ R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₇ ⁻ R ₅	¹ H RMN	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
P50	N	Cl	CH	H			N		10.108	>4946
P51	N	Cl	CH	H			C-H	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.95 - 2.07 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.12 - 3.21 (m, 2 H) 4.44 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.86 (q, J=9.20 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 1 H) 7.23 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.66, 4.39 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.53 Hz, 1 H)	14.518	>6887
P52	N	Cl	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.89 - 2.10 (m, 2 H) 2.91 - 3.03 (m, 3 H) 3.09 - 3.22 (m, 2 H) 4.44 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.90 (q, J=9.20 Hz, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) LCMS m/z = 502 (M+H) ⁺	0.84	>11902 8
P53	N	Cl	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.83 - 1.01 (m, 2 H) 1.02 - 1.22 (m, 2 H) 1.78 - 2.08 (m, 2 H) 2.55 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 3.00-3.15 (m, 1 H) 4.36 (t, J=7.2 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H)	15.849	>6232
P54	N	Cl	CH	H			N	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.89 - 2.03 (m, 2 H) 2.54 (t, J=7.4 Hz, 2 H) 4.37 (t, J=7.4 Hz, 2 H) 4.91 (dd, J=9.5 Hz, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1 H)		

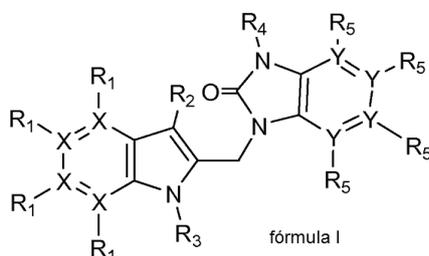
	X ₄ ⁻ R ₁	X ₅ ⁻ R ₁	X ₆ ⁻ R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y ₇ ⁻ -R ₅	¹ H RMN	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
								7.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H)		

Tabla 3

	Estructura	¹ H RMN	Actividad WT CE ₅₀ (nM)	SI CC ₅₀ /CE ₅₀
P24		¹ H RMN (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.96 (m, J=3.29 Hz, 2 H) 1.09 (m, J=5.12 Hz, 2 H) 1.87 (quin, J=7.87 Hz, 2 H) 2.33 (m, J=5.12 Hz, 2 H) 3.04 (tt, J=7.04, 3.57 Hz, 1 H) 4.41 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.27 - 5.37 (m, 2H) 6.29-6.35 (m, 1 H) 7.34 (dd, J=5.49, 2.20 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=5.85 Hz, 1 H) 7.89 (dd, J=5.31, 1.65 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H)	0.17	>589061
P44		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.94 (m, J=2.76 Hz, 2 H) 1.06 (m, J=5.27 Hz, 2 H) 1.52 - 1.79 (m, 4 H) 2.97 (tt, J=6.84, 3.33 Hz, 1 H) 4.24 - 4.52 (m, 4 H) 5.33 (s, 2 H) 6.67 (s, 1 H) 7.19 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 8.01 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H)	17.908	620

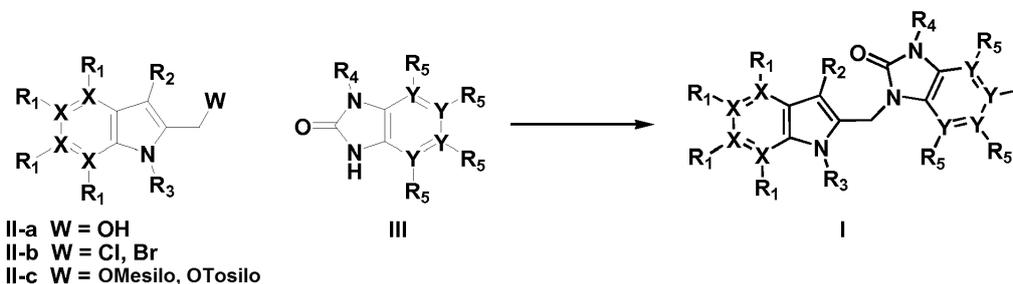
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que satisface la fórmula I, un *N*-óxido, una sal por adición, una amina cuaternaria, un complejo metálico o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo:



- 5 en donde cada uno de los X es independientemente C o N, siendo N al menos un X;
un Y es N y los otros Y's son C;
- R₁ está presente cuando X = C y R₁ se selecciona del grupo de H, OH, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, N(R₆)₂, CO(R₇), CH₂NH₂, CH₂OH, CN, C(=NOH)NH₂, C(=NOCH₃)NH₂, C(=NH)NH₂, CF₃, OCF₃ y B(OH)₂; B(O-alquilo C₁-C₆)₂;
- 10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆ y CO(R₇);
- R₃ es -(CR₈R₉)_n-R₁₀;
- R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, CH₂CF₃, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₈, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
- 15 R₅ está presente cuando Y es C, y se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, CO(R₇), CF₃ y halógeno;
- R₅ está ausente cuando Y es N;
- R₆ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, COOCH₃ y CONHSO₂CH₃;
- R₇ se selecciona del grupo que consiste en OH, O(alquilo C₁-C₆), NH₂, NHSO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, NHSO₂NHCH₃, NHSO₂(alquilo C₁-C₆), NHSO₂(cicloalquilo C₃-C₇) y N(alquilo C₁-C₆)₂;
- 20 n es un número entero de 2 a 6;
- R₈ y R₉ se seleccionan, cada uno independientemente, de H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o R₈ y R₉ tomados juntos forman un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo N, S, O;
- 25 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, OH, CN, F, CF₂H, CF₃, CONR₈R₉, COOR₈, CONR₈SO₂R₉, CON(R₈)SO₂N(R₈R₉), NR₈R₉, NR₈COOR₉, OCOR₈, NR₈SO₂R₉, SO₂NR₈R₉, SO₂R₈ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, SO₂-R₈, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde R₁ en la posición *para* o *meta* con respecto a N-R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, y todos los otros R₁ son H.
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en bromo y cloro.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno y CO(R₇).
- 40 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, I y CONH₂.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 comprende una cadena $-(CR_8R_9)_n$, en donde R_8 y R_9 son H y n es 2-4.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste en F, CF_3 , OH, SO_2R_8 y CN, siendo R_8 preferiblemente metilo.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 es cicloalquilo C_3 - C_7 , preferiblemente ciclopropilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 es isopropilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 es oxetan-3-ilo.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el Y en la posición para con respecto a N- R_4 es C y el R_5 en ese Y es F.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un Y es N y los otros Y's son C, estando N preferiblemente en posición para con respecto a N- R_4 .
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde a lo sumo un R_5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , halógeno y CN, y los otros R_5 son H.
- 15 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde todos los R_5 son H.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para uso como un medicamento.
18. Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
19. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 16, comprendiendo dicho procedimiento mezclar íntimamente un soporte farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 20 20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para uso como un medicamento para inhibir la replicación del RSV.
21. Un procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, comprendiendo dicho procedimiento acoplar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en II-a, II-b y II-c con un compuesto de acuerdo con el esquema 1 que figura a continuación, resultando derivados de fórmula (I) teniendo todos los sustituyentes R y X un significado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
- 25



22. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación del RSV.
- 30