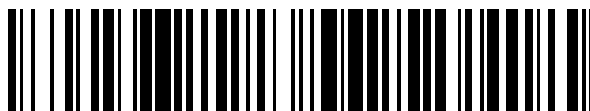


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 824**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) C07D 409/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
C07D 235/16	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01) A61K 31/4188	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61K 31/553	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 235/24	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2016** **PCT/US2016/032152**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016** **WO16186967**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2016** **E 16730065 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 3294732**

54 Título: **Compuestos de carboximidamida de benzimidazol y imidazopiridina que tienen actividad como inhibidores de indoleamina 2,3-dioxigenasa**

30 Prioridad:

15.05.2015 US 201562162531 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2020

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404 , US

72 Inventor/es:

BARTLETT, MARK, J.;
CODELLI, JULIAN, ANDREW;
CORKEY, BRITTON, KENNETH;
COSMAN, JENNIFER, LEIGH;
ELBEL, KRISTYNA;
LOYER-DREW, JENNIFER, ALISSA;
SPERANDIO, DAVID;
VAN VELDHUIZEN, JOSHUA;
YANG, HAI y
YEUNG, SUET, CHUNG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 761 824 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

Compuestos de carboximidamida de benzimidazol y imidazopiridina que tienen actividad como inhibidores de indoleamina 2,3-dioxigenasa

Campo

[0001] La presente descripción se refiere en general a inhibidores de la actividad de indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) y su uso y fabricación de los mismos.

Antecedentes

[0002] El catabolismo del triptófano de aminoácido esencial por la enzima inducible que contiene hemo indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una vía central que mantiene el microambiente inmunosupresor en muchos cánceres. IDO1 cataliza la degradación del triptófano a cinurenina, y sus efectos sobre la supresión inmune se deben a una menor disponibilidad de triptófano y a la generación de metabolitos de triptófano que producen efectos negativos múltiples en citotóxico. Linfocitos T, así como la expansión de células T reguladoras inmunosupresoras. IDO1 está elevado en múltiples cánceres, es inducido por quimioterapia, terapia dirigida o inmunoterapia. La expresión de IDO1 en el microambiente tumoral se correlaciona con un mal pronóstico en una variedad de cánceres. Los inhibidores de IDO1 están posicionados para potenciar la eficacia de múltiples terapias oncológicas, incluidas las inmunoterapias, los agentes específicos y las quimioterapias. De hecho, el epacadostat (INCB24360), un inhibidor potente y selectivo de IDO1, ingresó a ensayos clínicos y está demostrando actividad en combinación con ipilimumab (anti-CTLA4) en el melanoma.

[0003] Además de lo anterior, se ha demostrado que IDO1 desempeña un papel en infecciones crónicas, VIH y SIDA, enfermedades autoinmunes o trastornos (p. ej., artritis reumatoide), y tolerancia inmunológica, prevención del rechazo fetal en el útero. La inhibición de IDO1 también puede ser una estrategia de tratamiento importante para pacientes con enfermedades o trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos, como la depresión.

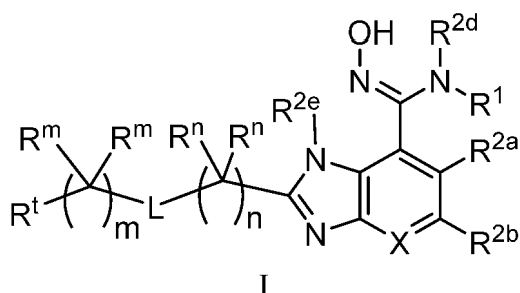
[0004] Los documentos WO2015/002918 y WO2014/159248 describen compuestos heteroarilo que tienen actividad como inhibidores de la 2,3-dioxigenasa de indoleamina.

[0005] Sigue existiendo la necesidad de agentes terapéuticos adicionales útiles para tratar trastornos proliferativos o enfermedades mediadas por IDO1.

SUMARIO

[0006] La presente descripción proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de IDO1. La divulgación también proporciona composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos para preparar los compuestos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por IDO1. La divulgación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La divulgación proporciona además compuestos para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por IDO1. Además, la divulgación proporciona usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por IDO1.

[0007] En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



en donde

R¹ es arilo o heteroarilo mono o bicíclico, en donde cada arilo o heteroarilo mono o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo,

halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional; y

en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, y C₃₋₆ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²) y C₃₋₆ cicloalquilo;

X es N o CR^{2c};

R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, o C₁₋₆ alquilo;

R^{2d} y R^{2e} son independientemente hidrógeno, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, o C₁₋₆ alquilo;

n y m son independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada Rⁿ y R^m son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; o dos Rⁿ o R^m unen para formar un C₃₋₆ cicloalquilo; y

en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ arilo cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²), C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo;

L es un enlace, -NR³-, -C(O)-NR³-, -NR³-C(O)-, -NR³SO₂-, -NR³SO₂-NR³-, -SO₂NR³-, -O-, -S- o -S(O)t-, donde t es 0, 1 o 2;

cada R³ es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; y R^t es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -NC(O)OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), -SO₂N(R²⁰)(R²²), C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, siempre que cuando R^t sea alcoxi C₁₋₆, -NC(O)OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), o -SO₂N(R²⁰)(R²²), y m es 0, entonces L es un enlace;

en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), -SO₂N(R²⁰)(R²²), C₃₋₆ cicloalquilo, -CN, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo y heterociclilo; y en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

en donde dicho C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -NO₂, halo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²²), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), y -SO₂N(R²⁰)(R²²); y dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con arilo;

R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; en donde dicho arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

[0008] Algunas realizaciones proporcionan los compuestos de fórmula I para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, particularmente un ser humano, que es susceptible de tratamiento por un inhibidor IDO1.

[0009] En ciertas realizaciones, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula I), y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0010] Las invenciones de esta descripción se describen a lo largo de este documento. Además, las realizaciones específicas de la invención son como se divulgan aquí.

Descripción detallada

Definiciones y parámetros generales

[0011] La siguiente descripción expone métodos de ejemplo, parámetros y similares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

[0012] Como se usa en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos son destinadas generalmente a tener los significados indicados a continuación, excepto en la medida en que el contexto en que se utilizan indique lo contrario.

[0013] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni se implica direccionalidad

en el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

[0014] El prefijo "Cu-v" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0015] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "acerca de X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, p. ej., la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0016] "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado. Como se usa en este documento, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁₋₂₀ alquilo), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, C₁₋₈ alquilo), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁₋₆ alquilo), o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, C₁₋₄ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden estar abarcados; así, p. ej., "butilo" incluye n-butilo (es decir, $-(CH_2)_3CH_3$), secbutilo (es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutilo (es decir, $CH_2CH(CH_3)_2$) y *terc*-butilo (es decir, $-C(CH_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, $(CH_2)_2CH_3$) e isopropilo (es decir, $-CH(CH_3)_2$).

[0017] "Alquenilo" se refiere a un grupo alifático que contiene un doble enlace por lo menos un carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂₋₂₀ alquenilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquenilo), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquenilo), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0018] "Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene un triple enlace al menos un carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂₋₂₀ alquinilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquinilo), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquinilo), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquinilo). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0019] "Alcoxi" se refiere al grupo "alquilo-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno.

[0020] "Acilo" se refiere a un grupo $-C(=O)R$, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo, o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoílo.

[0021] "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo $-C(=O)NR$ y R^Z como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo $-NR$ y $C(=O)R^Z$, en donde R^Y y R^Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0022] "Amino" se refiere al grupo $-N^YR^Z$ en donde R^Y y R^Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[0023] "Arilo" se refiere a un grupo aromático carbocíclico que tiene un solo anillo (p. ej., monocíclico) o múltiples anillos (p. ej., bicíclico o tricíclico) que incluye sistemas fusionados. Como se usa aquí, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₆₋₂₀ arilo), 6 a 12 de carbono átomos en el anillo (es decir, C₆₋₁₂ arilo), o 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₆₋₁₀ arilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un anillo heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo.

[0024] "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo $-CN$.

[0025] "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos puenteados, y espiro fusionados. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa en el presente documento, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₂₀ cicloalquilo), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ cicloalquilo), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₀ cicloalquilo), 3 a 8 de carbono de átomos de anillo (es decir, C₃₋₈ cicloalquilo), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir,

C₃₋₆ cicloalquilo). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0026] "Halógeno" o "halo" incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de restos halógenos unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

[0027] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) están sustituidos cada uno independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. El término "heteroalquilo" incluye una cadena saturada no ramificada o ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -OCH₃, -CH₂OCH₃, -SCH₃, -CH₂SCH₃, -NRCH₃ y -CH₂NRCH₃, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en el presente documento, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

[0028] "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un único anillo, múltiples anillos, o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₁₋₂₀ heteroarilo), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ heteroarilo) o de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₈ heteroarilo); y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

[0029] "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un grupo alquilo cíclico no aromático insaturado, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados o parcialmente saturados a menos que se indique lo contrario, p. ej., en algunas realizaciones "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están parcialmente saturados cuando se especifica. El término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace). Un heterociclilo puede ser un solo anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados o espiro. Como se usa en el presente documento, el heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de anillo de carbono (es decir, C₂₋₂₀ heterociclilo), 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₁₂ heterociclilo), de 2 a 10 átomos de carbono anulares (es decir, C₂₋₁₀ heterociclilo), 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₈ heterociclilo), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ heterociclilo), 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₈ heterociclilo), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₆ heterociclilo); que tienen 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. Como se usa en el presente documento, el término "puente-heterociclilo" se refiere a un resto cíclico de cuatro a diez miembros conectado a dos átomos no adyacentes del heterociclilo con uno o más (p. ej., 1 o 2) restos cíclicos de cuatro a diez miembros que tiene al menos un heteroátomo donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, "heterociclilo en puente" incluye sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. También como se usa en el presente documento, el término "espiro-heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo en donde un heterociclilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales es cicloalquilo de tres a diez miembros o heterociclilo de tres a diez miembros, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales también es un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Los ejemplos del espiro-heterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxo-7-azaspiro[3,5]nonanilo, 2-oxo-6-azaspiro[3,4]octanilo y 6-oxo-1-azaspiro[3,3]heptanilo.

[0030] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

[0031] "Oxo" se refiere al grupo(=O) o (O).

[0032] "Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0033] Ciertos nombres químicos alternativos utilizados comúnmente pueden ser utilizados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse un grupo

"alquileno" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, donde las combinaciones de grupos se denominan en este documento como un resto, por ejemplo arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto se une al resto de la molécula.

[0034] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente pueden o pueden no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado que puede ser reemplazado o no por un resto distinto de hidrógeno.

[0035] El término "sustituido" significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinoilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxi, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos hasta el infinito (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido en sí mismo con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a ser incluidos en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De forma similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (p. ej., metilo sustituido con grupos 5 flúor o heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos aquí. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido.

[0036] En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes incluyendo hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En realizaciones adicionales, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano; "heteroarilo sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, alquilo, haloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo $-S(O)_2R$, en donde R es sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

[0037] Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con los tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tautómeros de amida y ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0038] Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, también es la intención de representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, p. ej., aquellos en los que los isótopos radiactivos tales como 3H , ^{13}C y ^{14}C se incorporan. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

[0039] La divulgación también incluye compuestos de Fórmula I en donde de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono es/son sustituidos por deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos

exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero, particularmente a un humano. Ver, p. ej., Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0040] El deuterio etiquetado o compuestos terapéuticos sustituidos de la divulgación puede haber mejorado propiedades DMPK (metabolismo farmacológico y farmacocinética), relativos a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, p. ej., una vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ¹⁸F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

[0041] La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede estar definida por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) está destinado a representar el deuterio.

[0042] En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0043] El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que conservan la biológica eficacia y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseable. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquilo sustituidas), aminas tri(alquilo sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), aminas mono, di o tri cicloalquilo, mono, di o tri arilaminas o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropilo) amina, tri (n-propilo) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

[0044] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

[0045] Como se usa en este documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

[0046] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (p. ej., disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (p. ej., estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (p. ej., metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos (p. ej., mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida, y/o prolongar la supervivencia).

[0047] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o condición que causa los síntomas

clínicos de la enfermedad o condición que no se desarrollen. Los compuestos pueden, en algunas formas de realización, administrarse a un sujeto (incluyendo un ser humano) que está en riesgo o tiene una historia familiar de la enfermedad o condición.

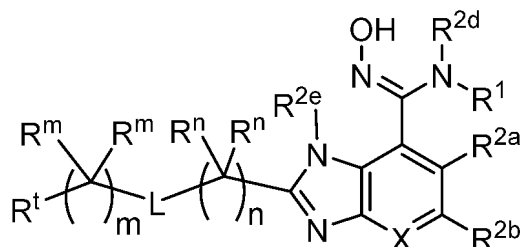
5 **[0048]** "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero (incluyendo un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles en aplicaciones de terapia humana y/o veterinaria. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un humano.

10 **[0049]** El término "la cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico" o "cantidad efectiva" de un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómero o una mezcla de los mismos significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la desaceleración de progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de la actividad IDO1. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por una persona o una habilidad ordinaria en la técnica.

20 **[0050]** El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. La "inhibición de la actividad de IDO1" o sus variantes se refiere a una disminución de la actividad en IDO1 como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la presente solicitud en relación con la actividad IDO1 en ausencia del compuesto de la presente aplicación. "Inhibición de IDO1" se refiere a una disminución en la actividad de IDO1 como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito aquí en relación con la actividad de IDO1 en ausencia del compuesto descrito aquí. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad IDO1 puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

Compuestos

30 **[0051]** Proporcionados en este documento son compuestos que funcionan como inhibidores de la IDO1. En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene estructura de Fórmula I:



I

45 en donde

R¹ es arilo o heteroarilo mono o bicíclico, en donde cada arilo o heteroarilo mono o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional; y

en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, y C₃₋₆ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²) y C₃₋₆ cicloalquilo;

X es N o CR^{2c};

R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, o C₁₋₆ alquilo;

R^{2d} y R^{2e} son independientemente hidrógeno, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, o C₁₋₆ alquilo;

n y m son independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada Rⁿ y R^m son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; o dos Rⁿ o R^m unen para formar un C₃₋₆ cicloalquilo; y

en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ arilo cicloalquilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²), C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo;

L es un enlace, -NR³-, -C(O)-NR³-, -NR³-C(O)-, -NR³SO₂-, -NR³SO₂-NR³-, -SO₂NR³-, -O-, -S- o -S(O)t-, donde t es 0, 1 o 2;

cada R³ es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterocíclico, o heteroarilo; y R¹ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -NC(O)OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), -SO₂N(R²⁰)(R²²), C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, siempre que cuando R¹ sea C₁₋₆ alcoxi, -NC(O)OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), o SO₂N(R²⁰)(R²²), y m es 0, entonces L es un enlace;

en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterocíclico, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), -SO₂N(R²⁰)(R²²), C₃₋₆ cicloalquilo, -CN, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo y heterocíclico; y en donde dicho heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;

en donde dicho C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -NO₂, halo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²¹, -N(R²⁰)SO₂(R²²), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²)-y -SO₂N(R²⁰)(R²²); y dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con arilo;

R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo; en donde dicho arilo, heterocíclico o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

[0052] En algunas realizaciones, R¹ es arilo bicíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde dos de los sustituyentes opcionales se pueden unir para formar un anillo parcialmente saturado adicional anillo heterocíclico; y en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, y C₃₋₆ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²) y C₃₋₆ cicloalquilo.

[0053] En algunas realizaciones, R¹ es arilo bicíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, y C₃₋₆ cicloalquilo.

[0054] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N'-hidroxi-N-naftaleno-2-ilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N'-hidroxi-N-naftaleno-1-ilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(4-cloronaftaleno-1-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(1-benzofurano-4-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(1-benzofurano-6-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(1-benzofurano-7-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida; y

N-(1-benzofurano-5-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

[0055] En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional; y en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, y C₃₋₆ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²) y C₃₋₆ cicloalquilo.

[0056] En algunas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, -CN, -CHF₂, -O-CHF₂, -CF₃, -O-CF₃, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquénilo, C₂₋₄ alquínilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, y en donde dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional.

[0057] En algunas realizaciones, al menos uno de R^{2a}, R^{2b}, y, cuando está presente, R^{2c} no son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{2a} no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{2b} no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{2c} no es hidrógeno.

[0058] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 5 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 7-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 10 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-(trifluorometilo)-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-etiletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 15 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(metilaminometilo)-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-7-metilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-metilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 20 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida; y
 25 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida

[0059] En algunas realizaciones, L es un enlace.

- 30 **[0060]** En algunas realizaciones, R¹ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo, -CN, y C₁₋₆ alcoxi.

[0061] En algunas realizaciones, el Compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 35 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 40 2-(clorometilo)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 45 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 50 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-hidroxipropan-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida; y
 55 2-(aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

- 60 **[0062]** En algunas realizaciones, R¹ es C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo, -CN, C₁₋₆ alcoxi y C₁₋₆ alquilo.

[0063] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 65 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-iletilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-1-ilmetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(piperidina-1-ilmetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-piridina-3-ilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2S)-pirrolidina-2-ilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1H-pirazol-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-tiofeno-2-ilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(morfolina-4-ilmetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[hidroxi (fenilo)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-piperidina-1-iletilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-pirrolidina-1-iletilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida; y
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(5-metilo-1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

[0064] En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

[0065] En algunas realizaciones, el Compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(3-etinilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-etinilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-[3-(difluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N'-hidroxi-N-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N'-hidroxi-N-fenilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-etilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(5-bromo-2-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N'-hidroxi-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-[3-fluoro-5-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-clorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(4-fluoro-3-prop-1-inilfenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 5 N-(3-bromo-4-clorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3,4-diclorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 10 N-(4-clorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(4-bromofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 15 N-(3-ciano-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N'-hidroxi-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N'-hidroxi-N-(3-metoxifenilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 20 N-(4-fluoro-3-propan-2-ilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N'-hidroxi-N-(4-metilfenilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 25 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(5-cloro-2-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(5-bromo-2,4-difluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 30 N-(5-cloro-2,4-difluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(2,5-diclorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 35 N-(3,5-dicloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-clor-2,4-difluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-ciclopropilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 40 N-(4-fluoro-3-fenilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-but-1-inilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 45 N-[3-(2-ciclopropiletinilo)-4-fluorofenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida; y
 N'-hidroxi-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

[0066] En algunas realizaciones, L es -NR³.

[0067] En algunas realizaciones, R¹ es C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, C₃₋₆ cicloalquilo, -CN y C₁₋₆ alcoxi.

[0068] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-(metilamino)etilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 60 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-((2-metoxietilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(2,2-dimetilpropilamino)metilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
 65

- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-(2-metoxietilamino)etilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 5 etilo N-[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]carbamato;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 10 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(dimetilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 15 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)-1-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida];
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-metilpropilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 20 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilaminometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-[2,2-difluoroetil(metilo)amino]etilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 25 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(2,2-difluoroetilamino)metilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 30 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[[3-(2,2-dimetilpropilo)amino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(propan-2-ilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 35 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilaminometilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 40 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-metoxipropilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(dimetilamino)metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 45 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[[3-metoxipropilo(metilo)amino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-metoxietilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 50 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[[2-(dimetilamino)etilamino]metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 55 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)amino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- N-[[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]metilo]acetamida;
- 60 N-(3-clorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;
- 65 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-[2-metoxietil(metilo)amino]etilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilamino]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximida; y

N-(3-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida.

[0069] En algunas realizaciones, L es -NR³ y R¹ es C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo, -CN, y C₁₋₆ alcoxi.

[0070] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilmetilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-feniletilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

2-anilino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(3,3-difluorociclobutilo)amino]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(pirimidina-2-ilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(1,3-tiazol-2-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(ciclopropilmetilamino)metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(piridina-2-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

2-[(bencilamino)metilo]-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-metoxifenilo)metilamino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-piridina-2-etilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(ciclopropilamino)metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(piridina-3-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxan-2-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

2-(anilino)metilo]-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxan-3-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(pirimidina-2-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-automóvil boximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-morfolina-4-ilpropilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxan-4-ilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(piridina-4-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

5 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(pirazina-2-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxolan-3-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

10 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-pirimidina-2-etilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

15 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-[ciclopropilmetilo(metilo)amino]etilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-etilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida;

20 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metilamino]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida; y

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

25 **[0071]** En algunas realizaciones, L es -NR³ y R¹ es hidrógeno.

[0072] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

30 2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5 b]piridina-7-carboximidamida; y

2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

35 **[0073]** En algunas realizaciones, L es -SO₂NR³.

[0074] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste en:

2-(bencenosulfonamidometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida y

40 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metanosulfonamidometilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

45 **[0075]** En algunas realizaciones, X es -N-.

[0076] En algunas realizaciones, X es -CR^{2c}.

[0077] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

50 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

7-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

55 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-(trifluorometilo)-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-iletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

60 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(metilaminometilo)-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-7-metilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

65 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-metilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-(trifluorometoxi)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 5 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 10 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-morfolina-4-ilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-clorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 15 6-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 7-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 20 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-[(3-metoxipropilamino)metilo]-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[3-(dimetilamino)propilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 25 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(metilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 30 N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-bromofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 35 N-(3-clorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[3-(dimetilamino)propilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 40 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-metoxietilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 45 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-[(propan-2-ilamino)metilo]-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 50 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(dimetilamino)metilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilaminometilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 55 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilamino]-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-[2-(metilamino)etilo]-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 60 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-2-(2-metilsulfoniletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;
- 65 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-metilsulfoniletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(ciclopropilmetilamino)metilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;

5 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-2-(3-morfolina-4-ilpropilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-pirrolidina-1-iletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

10 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

15 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(1-morfolina-4-ilpropan-2-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-(aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

20 2-amino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-amino-N-(3-bromofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

25 2-amino-N-(3-clorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-amino-N-(3-bromofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

30 2-amino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-amino-N-(3-clorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

35 2-amino-6,7-difluoro-N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

2-amino-7-fluoro-N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida;

40 N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

N-(3-clorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

45 N-(3-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

N-(3-clorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

50 N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida;

55 2-(aminometilo)-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida; y

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida.

60 **[0078]** En algunas realizaciones, L es -C(O)-NR³.

[0079] En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

etilo N-[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]carbamato;

65 N-[[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-

ilo]metilo]acetamida; y

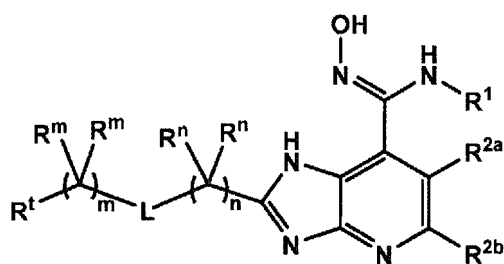
propano-2-ilo N-[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]carbamato.

[0080] En algunas realizaciones, L es N, m es 1 y n es 0.

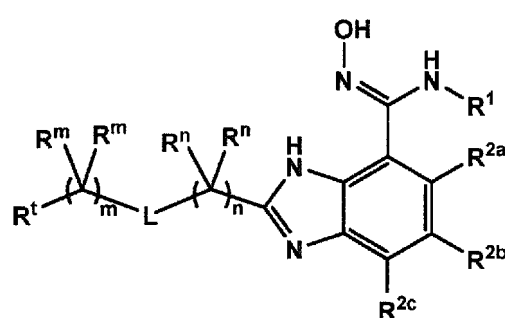
[0081] En algunas realizaciones, L es N, m es 2 y n es 0.

[0082] En algunas realizaciones, L es N, m es 3 y n es 0.

[0083] En una realización, el Compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IA o IB:

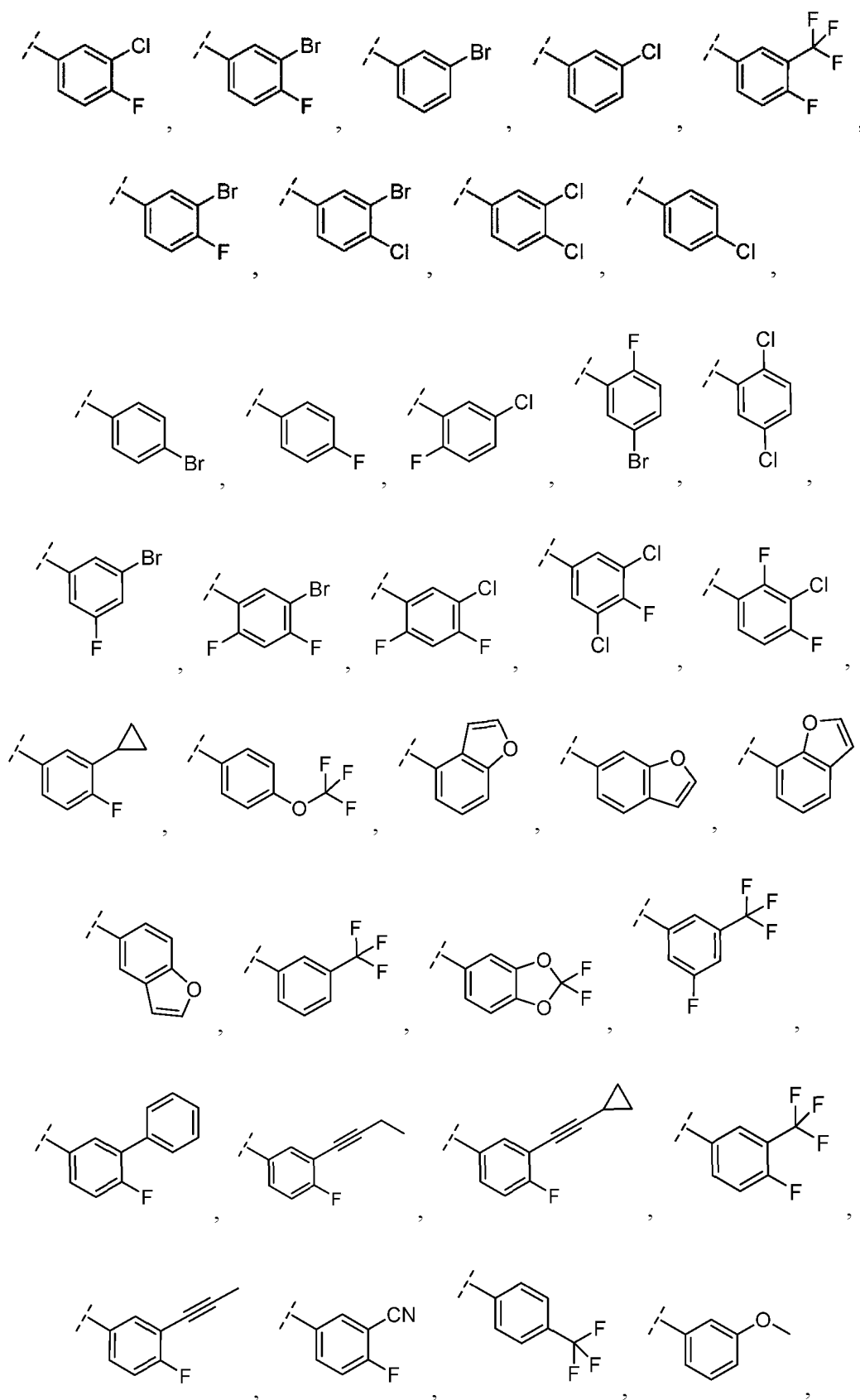


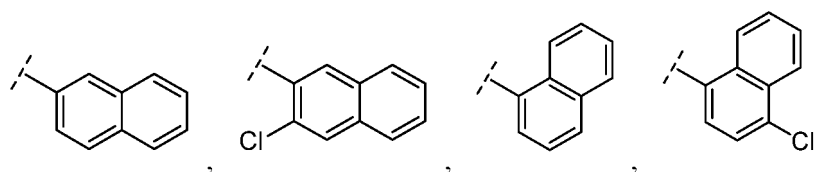
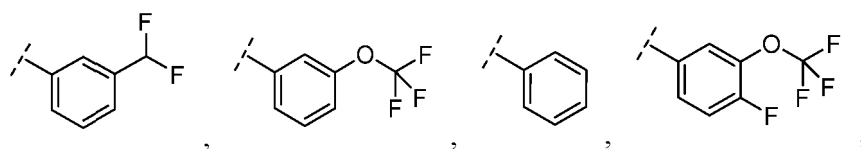
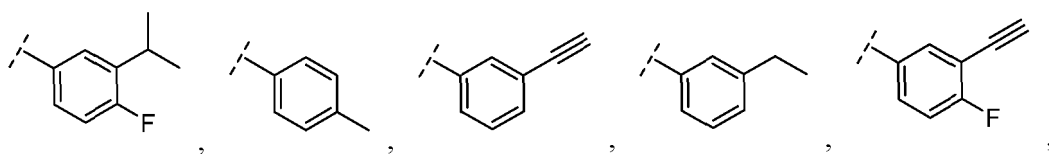
IA



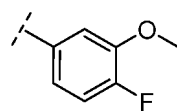
IB.

[0084] En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste de

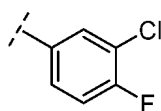




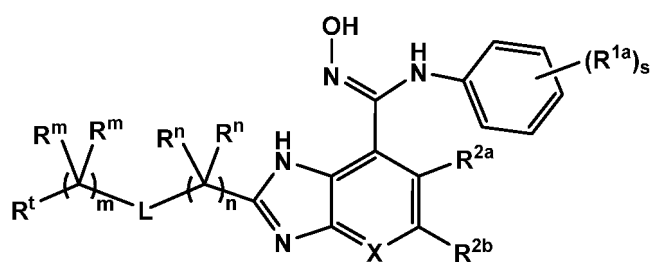
y



[0085] En una realización, R¹ es

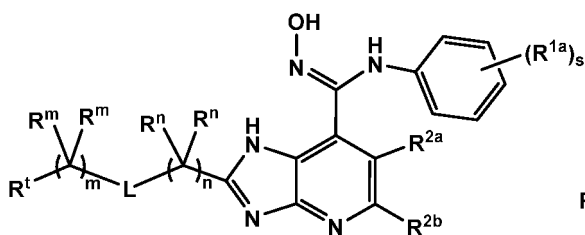


[0086] En una realización, el Compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula II:

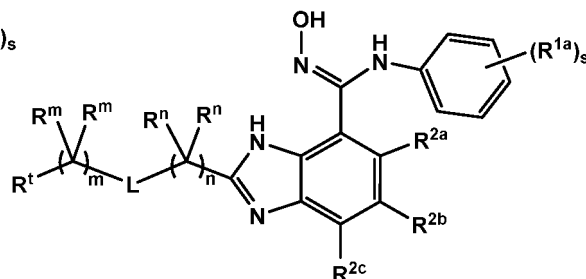


II.

[0087] En una realización, el Compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IIA o IIB:

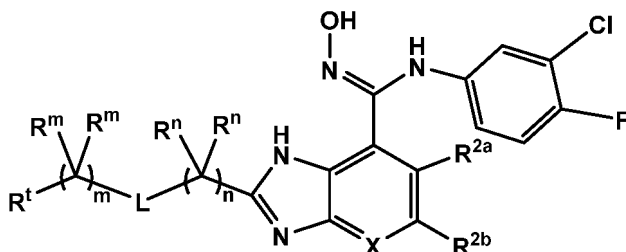


IIA



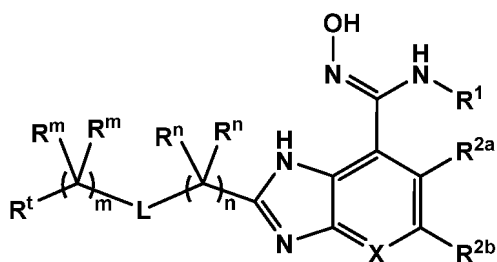
IIB.

[0088] En una realización, el Compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula III:



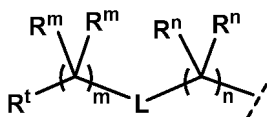
III.

[0089] En una realización, el Compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IV:



IV

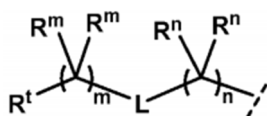
[0090] En una realización, el grupo



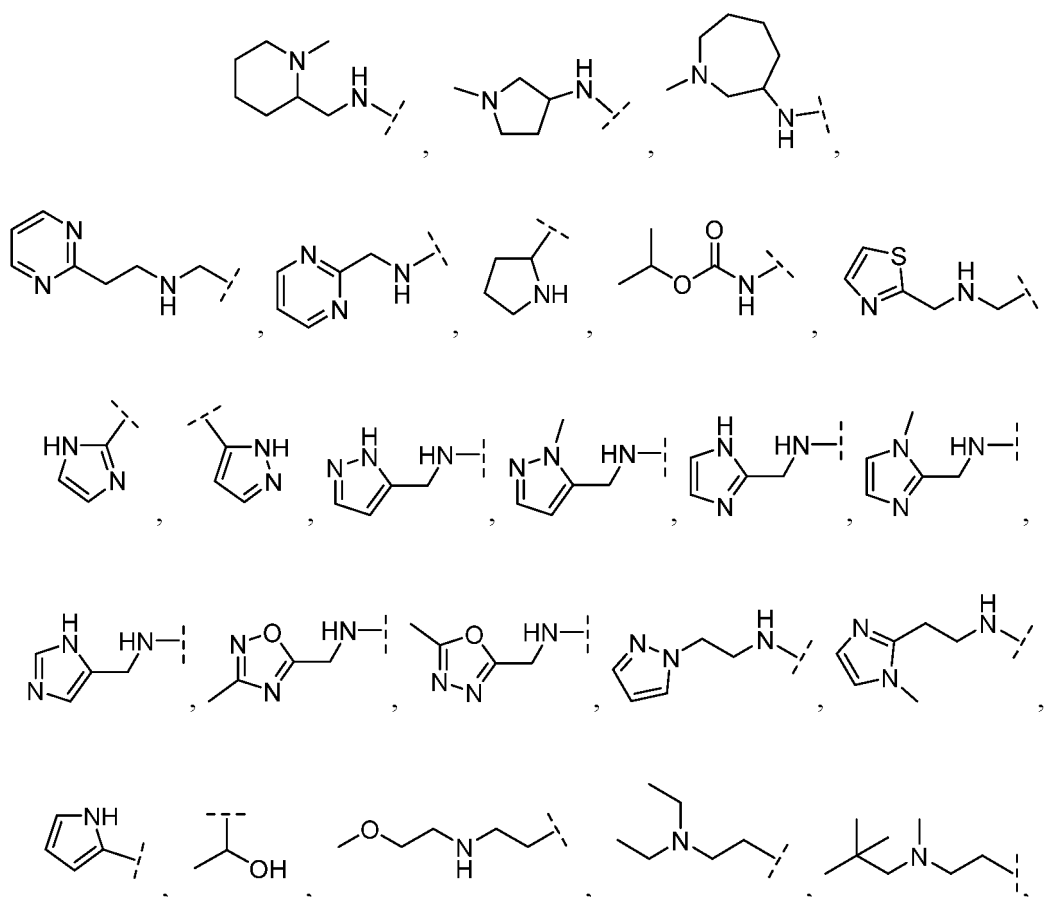
de cualquier fórmula descrita en este documento se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (1-metilpiperidina-2-ilo)metilamino, (1-metilpirrolidina-3-ilo)amino, (2-pirimidina-2-etilamino)metilo, (2S)-pirrolidina-2-ilo, (isopropiloxycarbonilo)amino, (1,3-tiazol-2-ilmetilamino)metilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, 1-hidroxietilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(dietilamino)etilamino, 2-(dimetilamino)-1-hidroxietilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilamino, [2-(dimetilamino)etilamino]metilo, 2-(metilamino)etilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoroetilamino, (2,2,2-trifluoroetilamino)metilo, 2-[2,2-difluoroetilo(metilo)amino]etilo, (2,2-difluoroetilamino)metilo, (2,2-dimetilpropilamino)metilo, 2-[2-metoxietil(metilo)amino]etilo, 2-[2-metoxietil(metilo)amino]etilo, 2-[ciclopropilmetilo(metilo)amino]etilo, 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, (2-metoxietilamino)metilo, [(2-

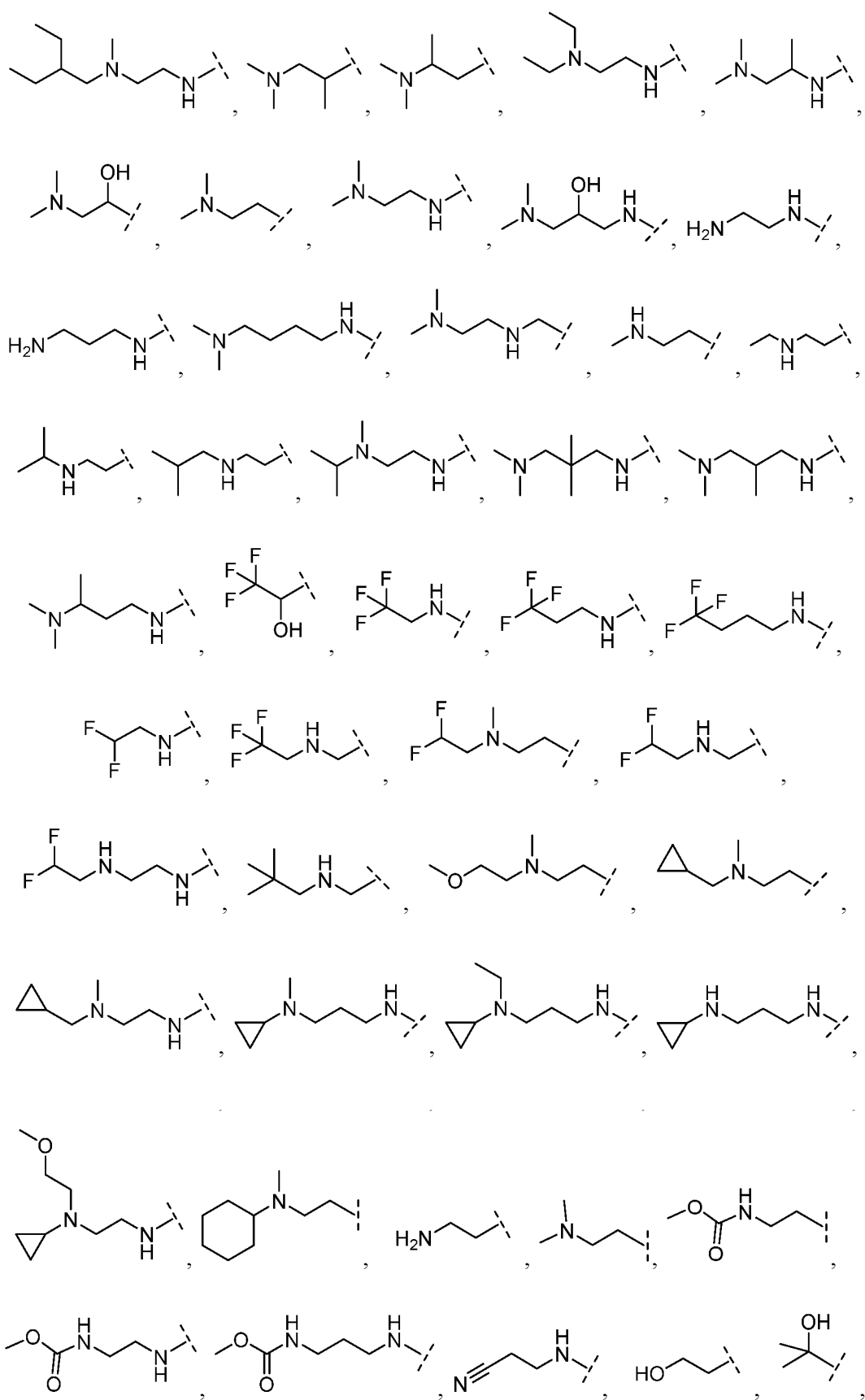
metoxifenilo)metilamino]metilo, 2-morfolina-4-iletilo, 2-morfolina-4-etilamino, 2-feniletilamino, 2-piperidina-1-iletilo, (2-piridina-2-iletilamino)metilo, 2-pirrolidina-1-iletilo, 3-(dimetilamino)propilo, (3,3-difluorociclobutilo)amino, [(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)amino]metilo, (3-hidroxiopropilamino)metilo, [3-metoxipropilo(metilo)amino]metilo, (3-metoxipropilamino)metilo, 3-morfolina-4-ilpropilamino, (3-morfolina-4-ilpropilamino)metilo, 5-metilo-1H-imidazol-2-ilo, 2-metilsulfoniletilamino, 2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilamino, 1-morfolina-4-ilpropan-2-ilamino, 3-(dimetilamino)propilamino, 2-metoxietilamino, 2-pirrolidina-1-etilamino, 1-metilpiperidina-3-ilo, aminometilo, (dimetilamino)metilo, acetamidometilo, amino, aminometilo, anilino metilo, anilino metilo, bencenosulfonamidometilo, (bencilamino)metilo, clorometilo, ciclobutilamino, ciclopropilo, ciclopropilo(hidroxi)metilo, ciclopropilamino, (ciclopropilamino)metilo, ciclopropilmetilamino, (ciclopropilmetilamino), dimetilamino, etoxi amino carbonilo, etilo, etilamino, etilaminometilo, hidroxi (fenilo)metilo, hidroximetilo, metanosulfonamidometilo, metoximetilo, metilo, metilamino, metilaminometilo, (metilpropilamino)metilo, morfolina-4-ilo, morfolina-4-ilmetilo, (oxan-2-ilmetilamino)metilo, (oxan-2-ilmetilamino)metilo, (oxan-2-ilmetilamino)metilo, 3-ilmetilamino)metilo, (oxan-4-ilamino)metilo, (oxolan-3-ilmetilamino)metilo, piperidina-1-ilmetilo, propan-2-ilamino, (propan-2-ilamino)metilo, (pirazina-2-ilmetilamino)metilo, piridina-3-ilo, (piridina-3-ilmetilamino)metilo, (piridina-4-ilmetilamino)metilo, (pirimidina-2-ilamino)metilo, (pirimidina-2-ilmetilamino)metilo, pirrolidina-1-ilmetilo y tiofeno-2-ilo.

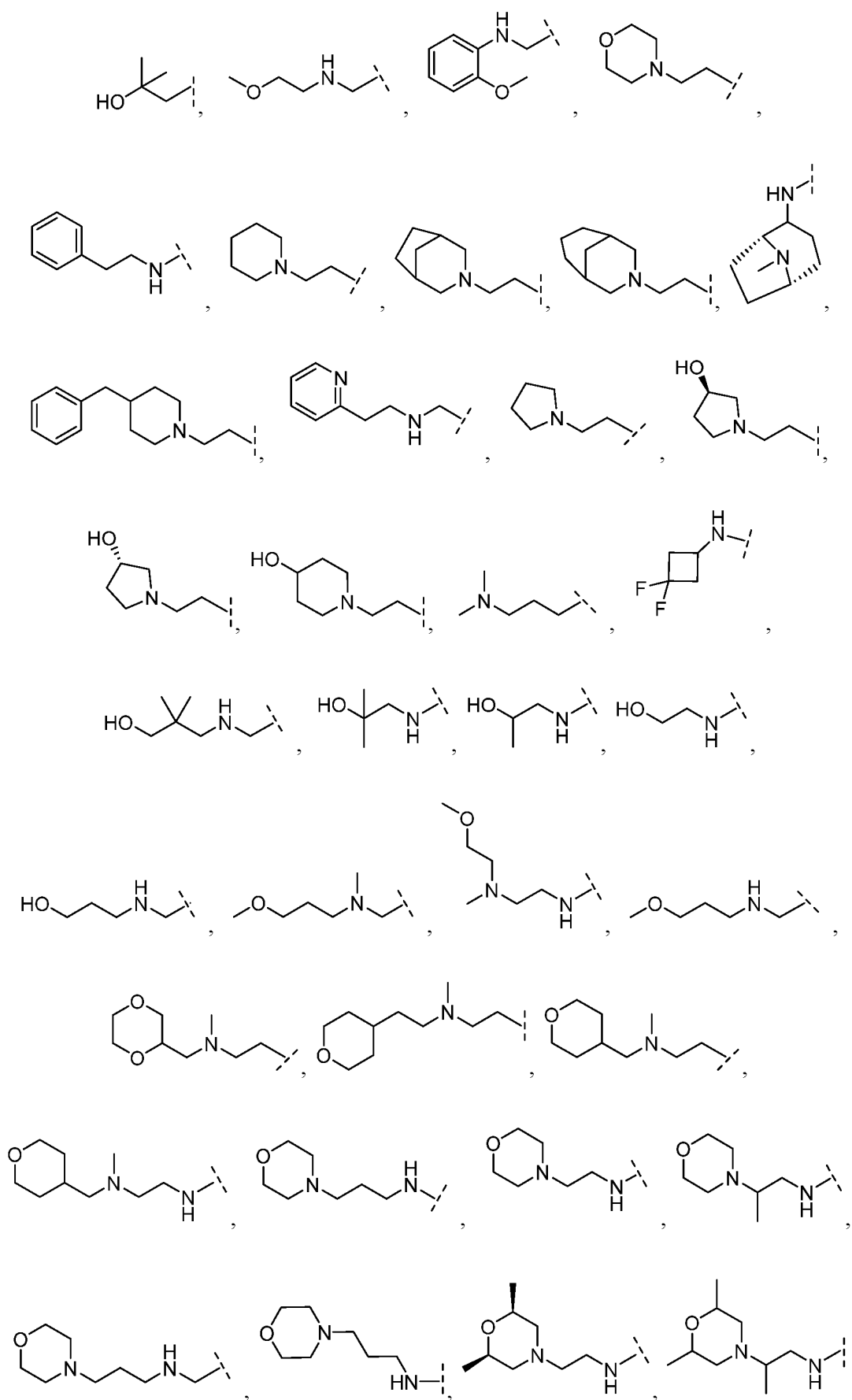
[0091] En una realización, el grupo

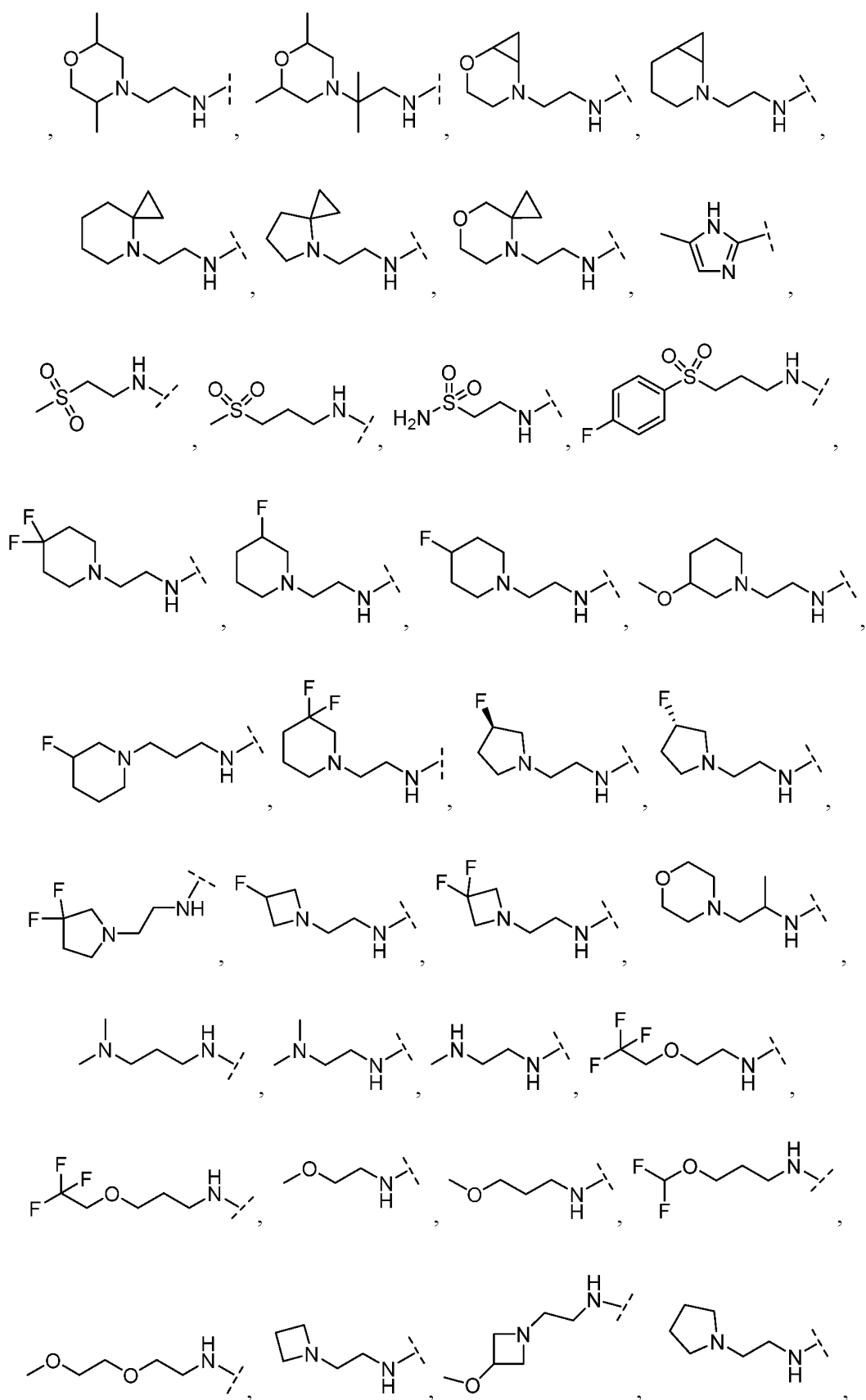


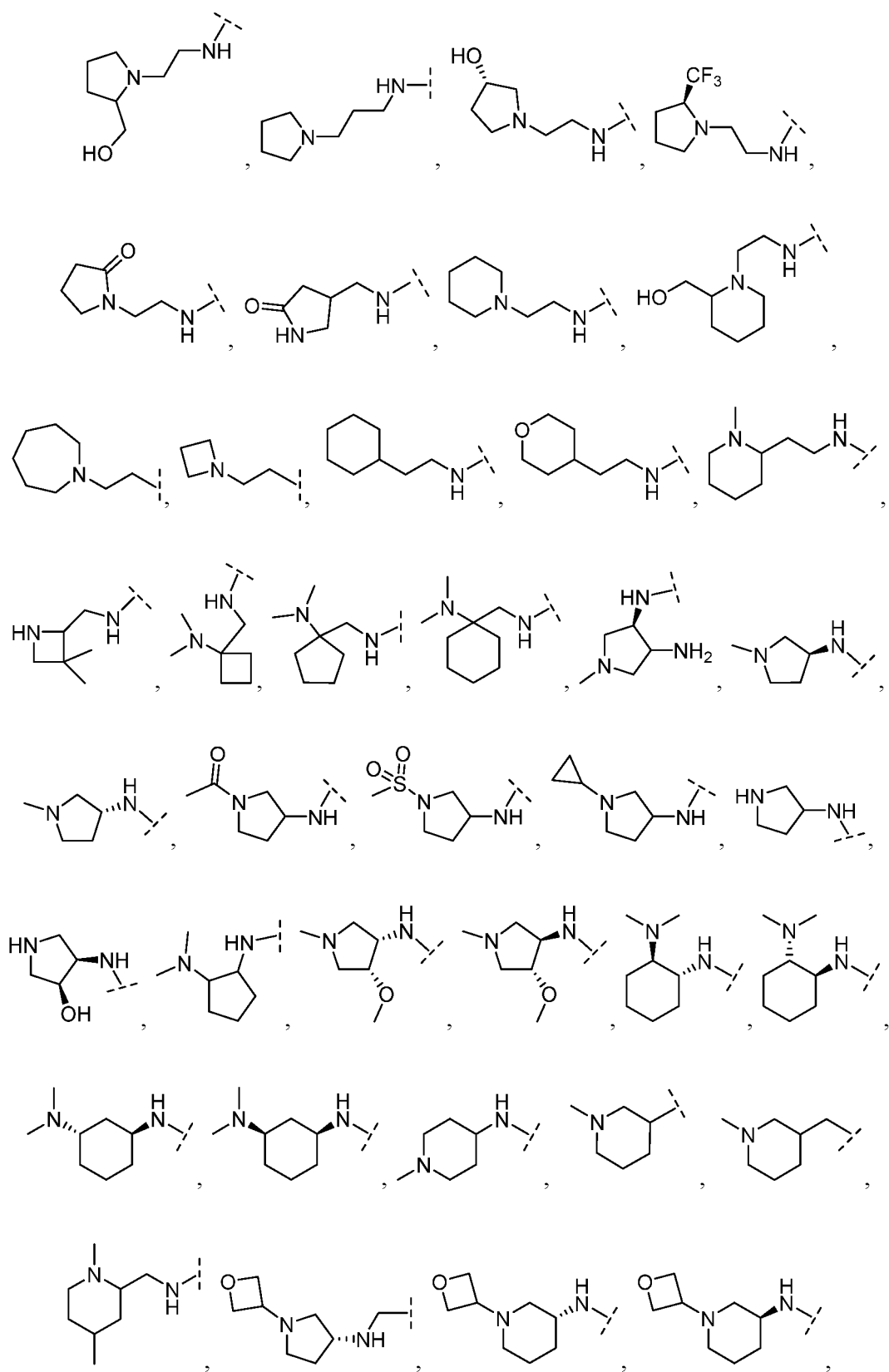
de cualquier fórmula descrita en este documento se selecciona entre el grupo constituido por:

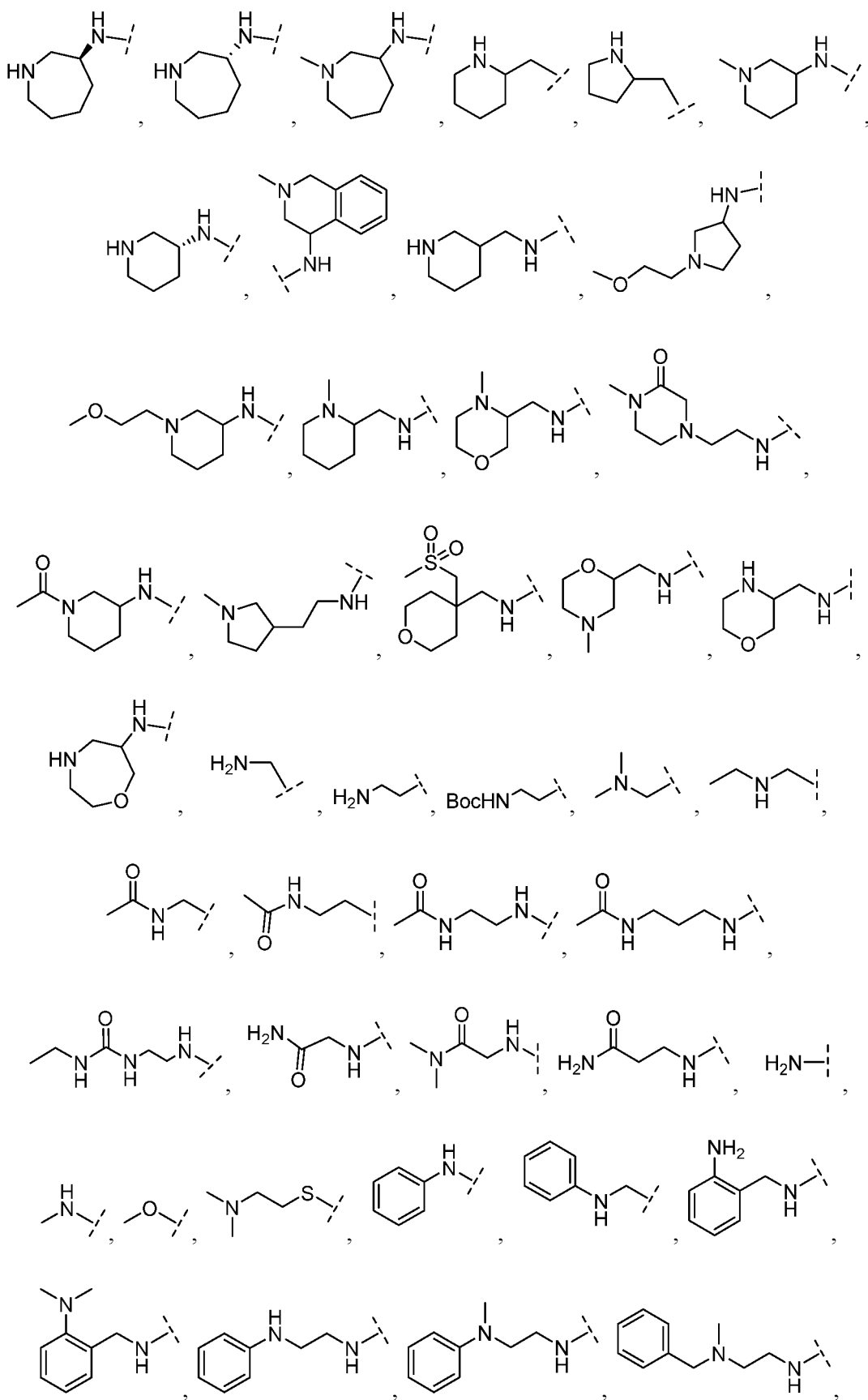


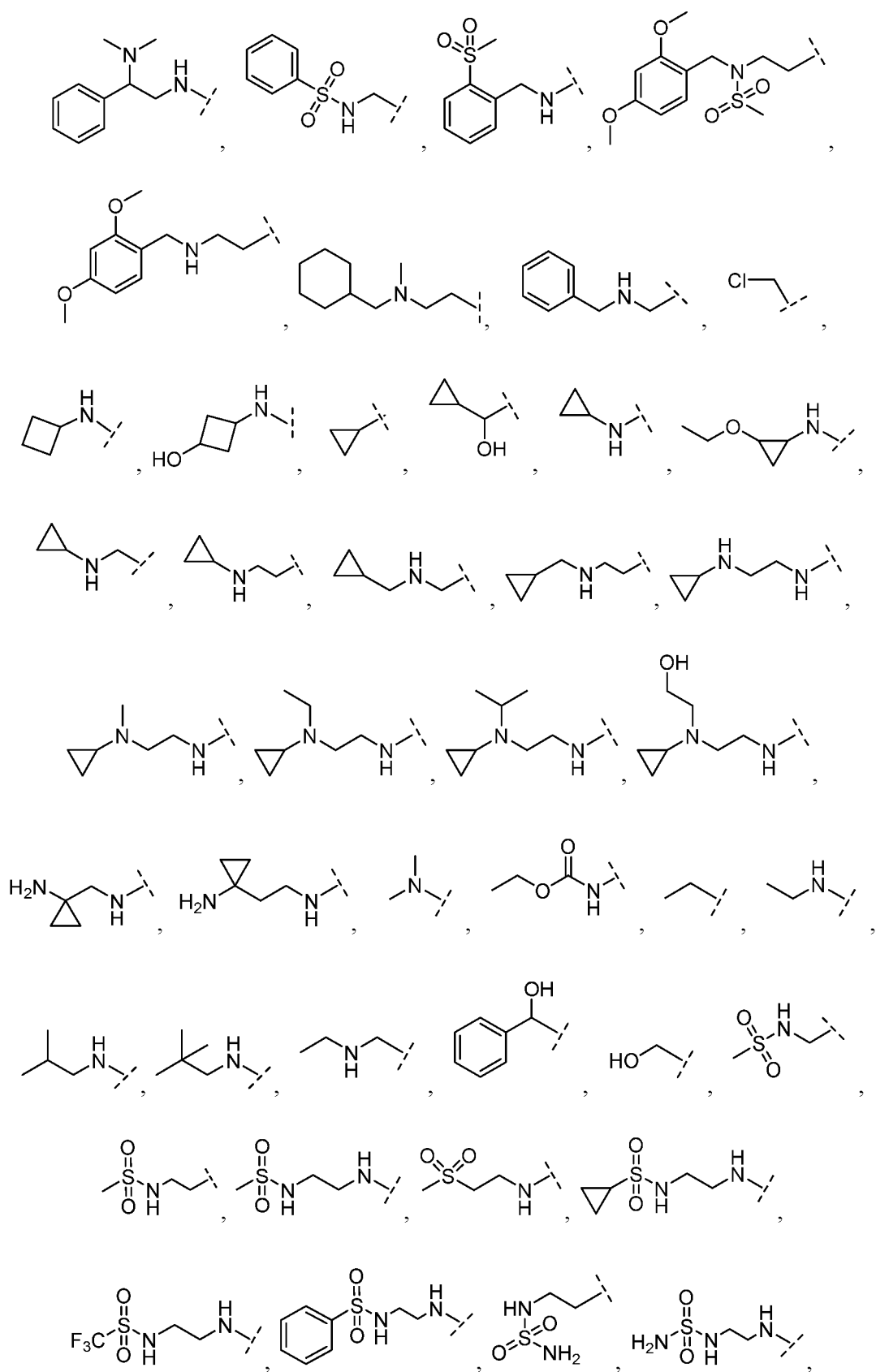


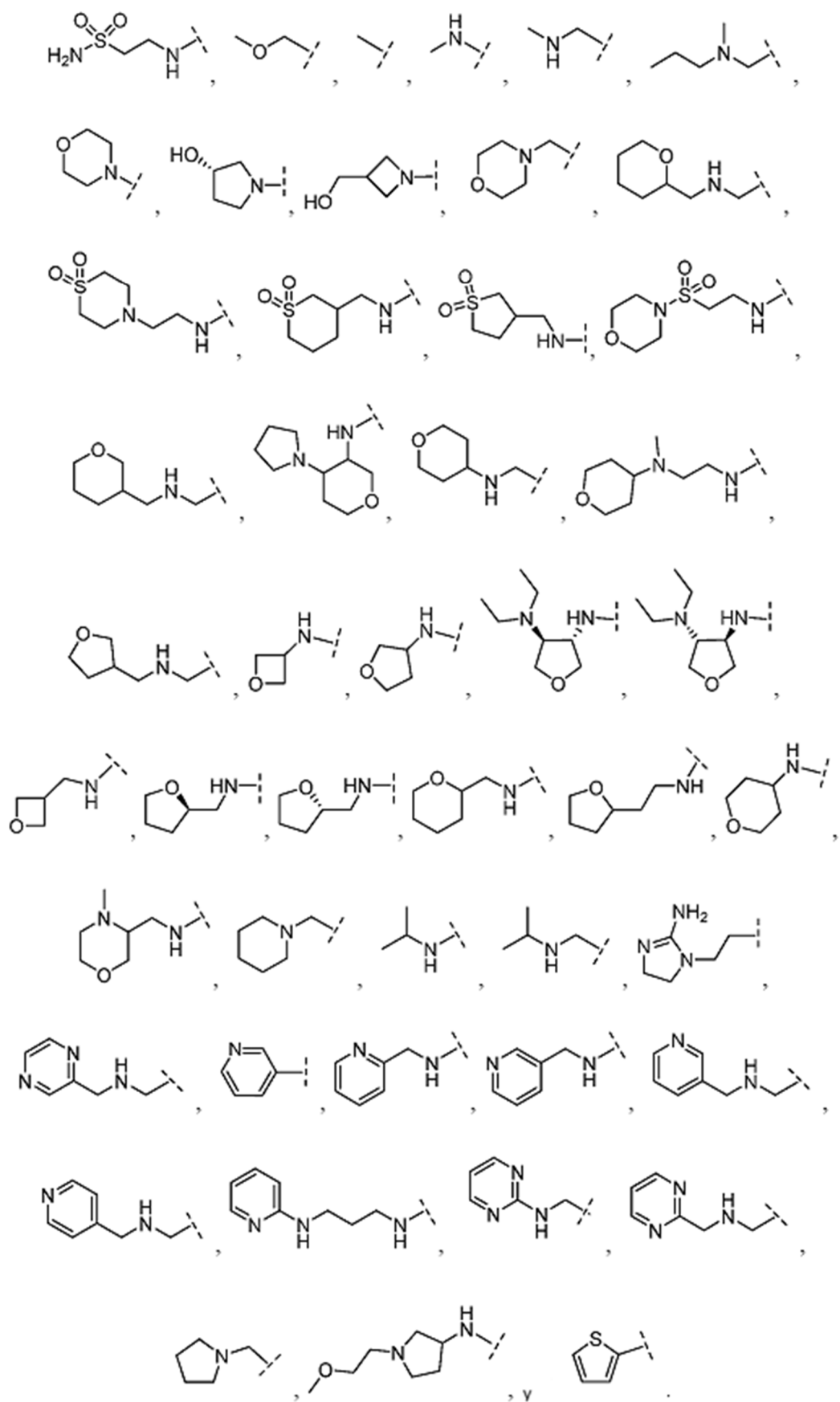






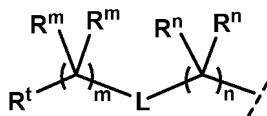






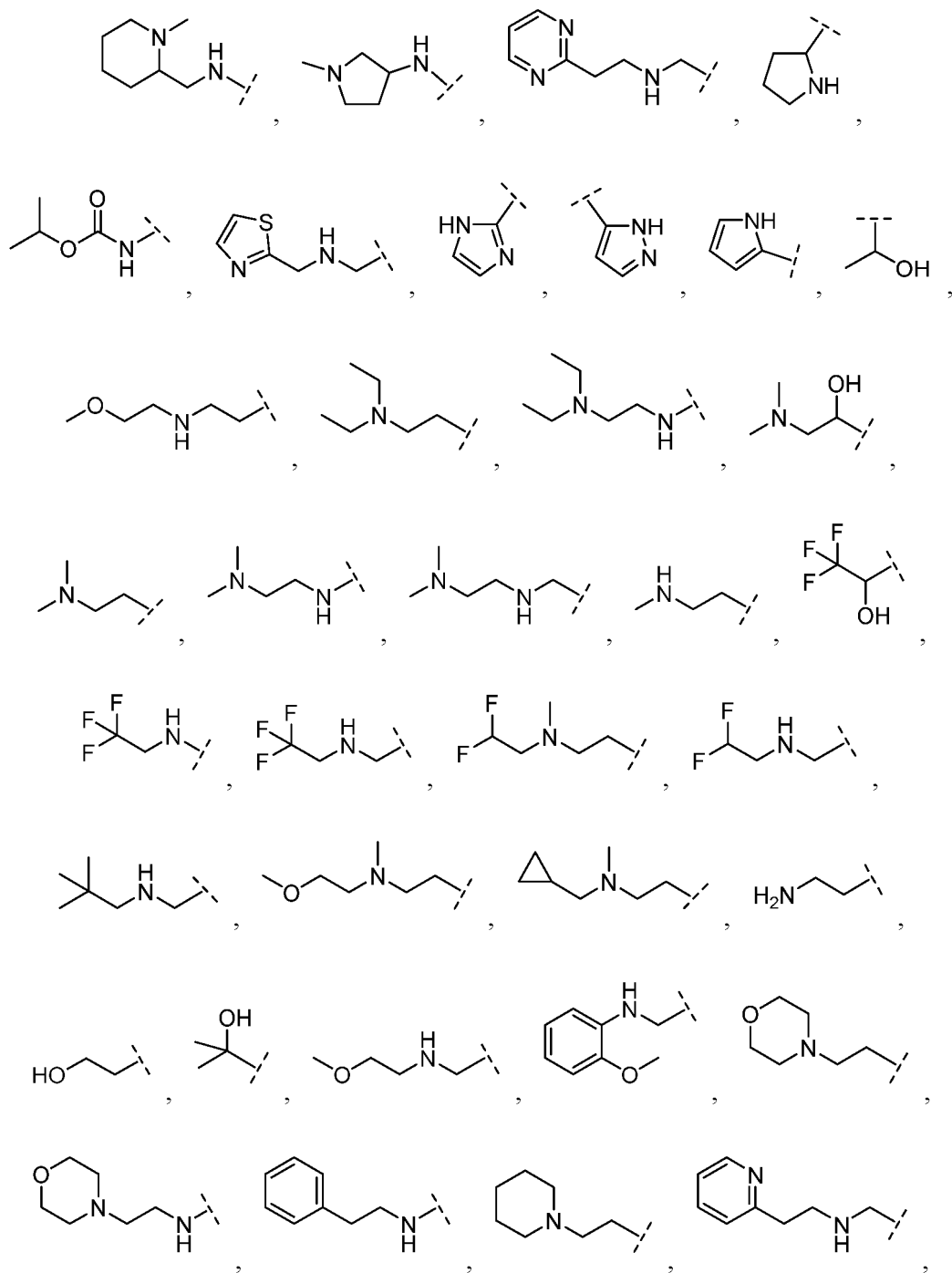
[0092] En una realización, el grupo

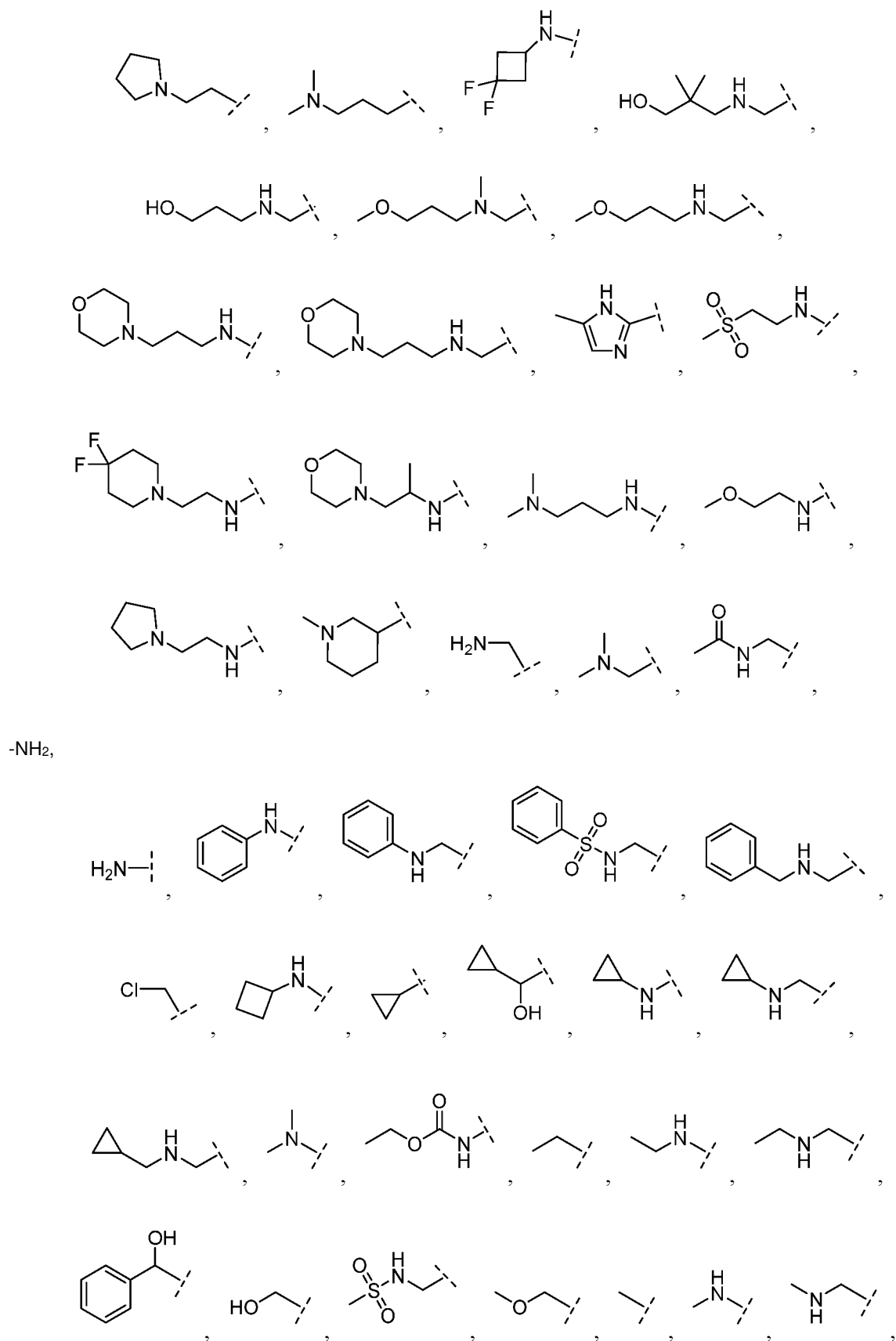
5

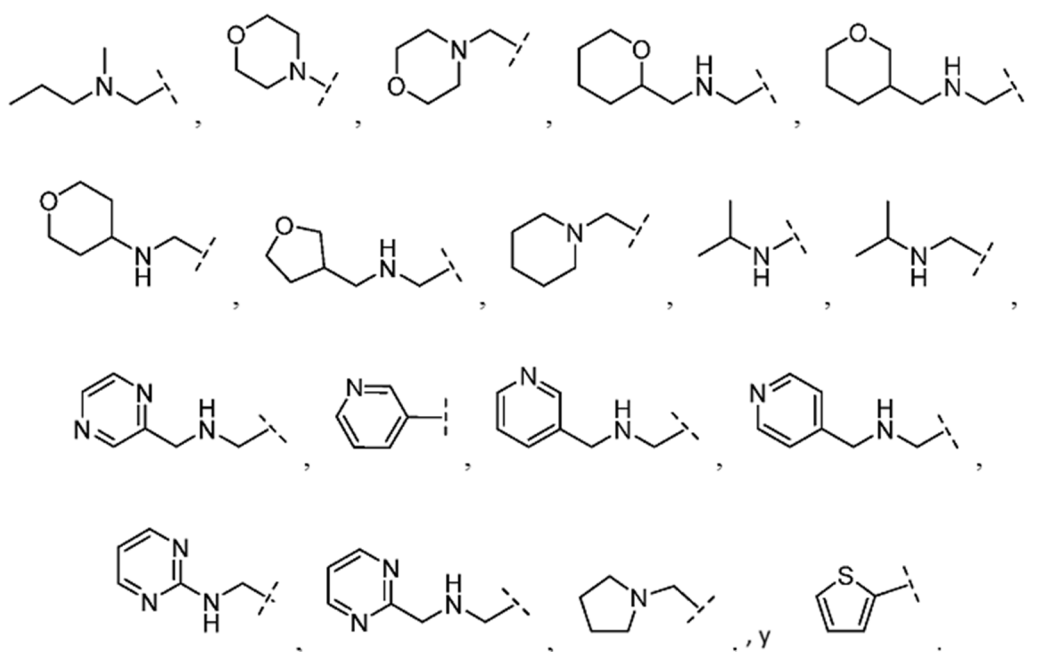


de cualquier fórmula descrita en este documento se selecciona entre el grupo constituido por:

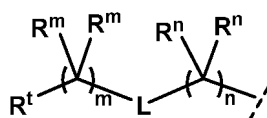
10 -H,



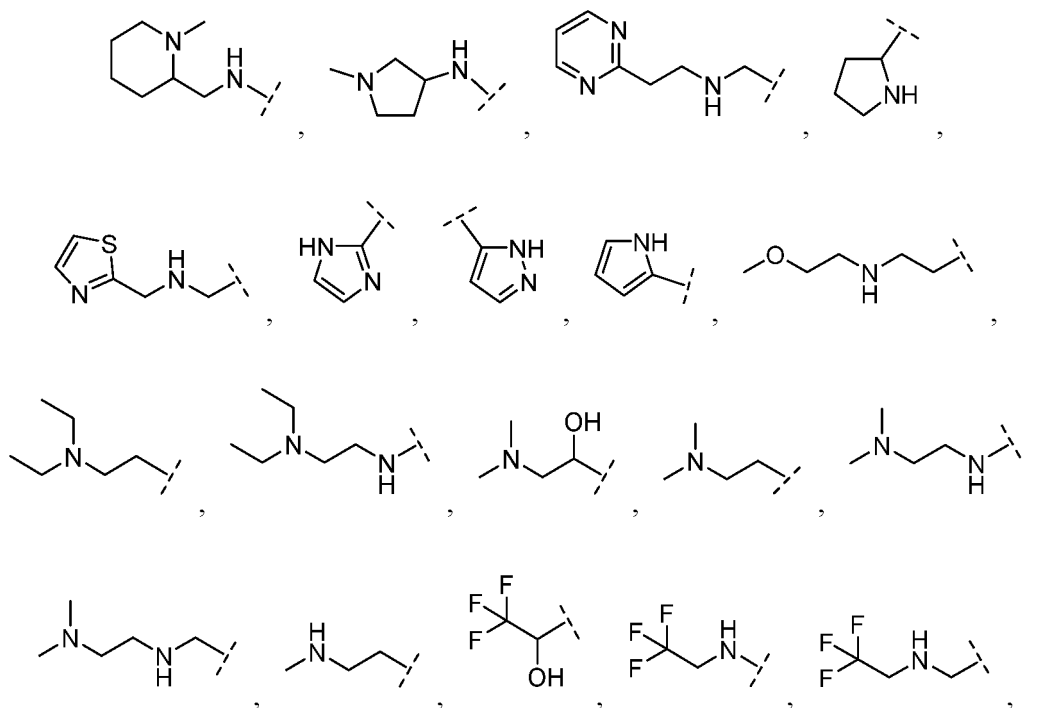


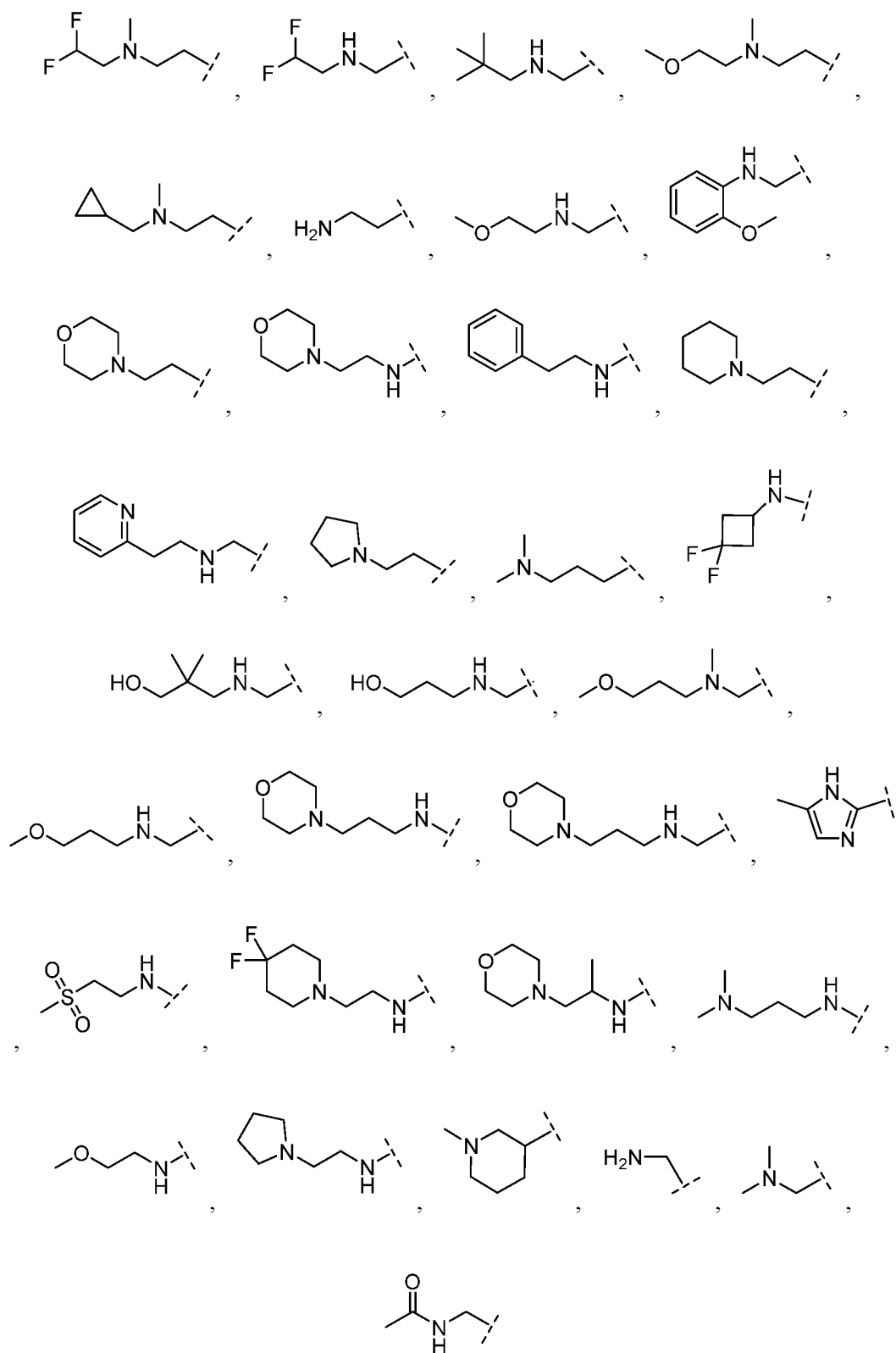


[0093] En una realización, el grupo

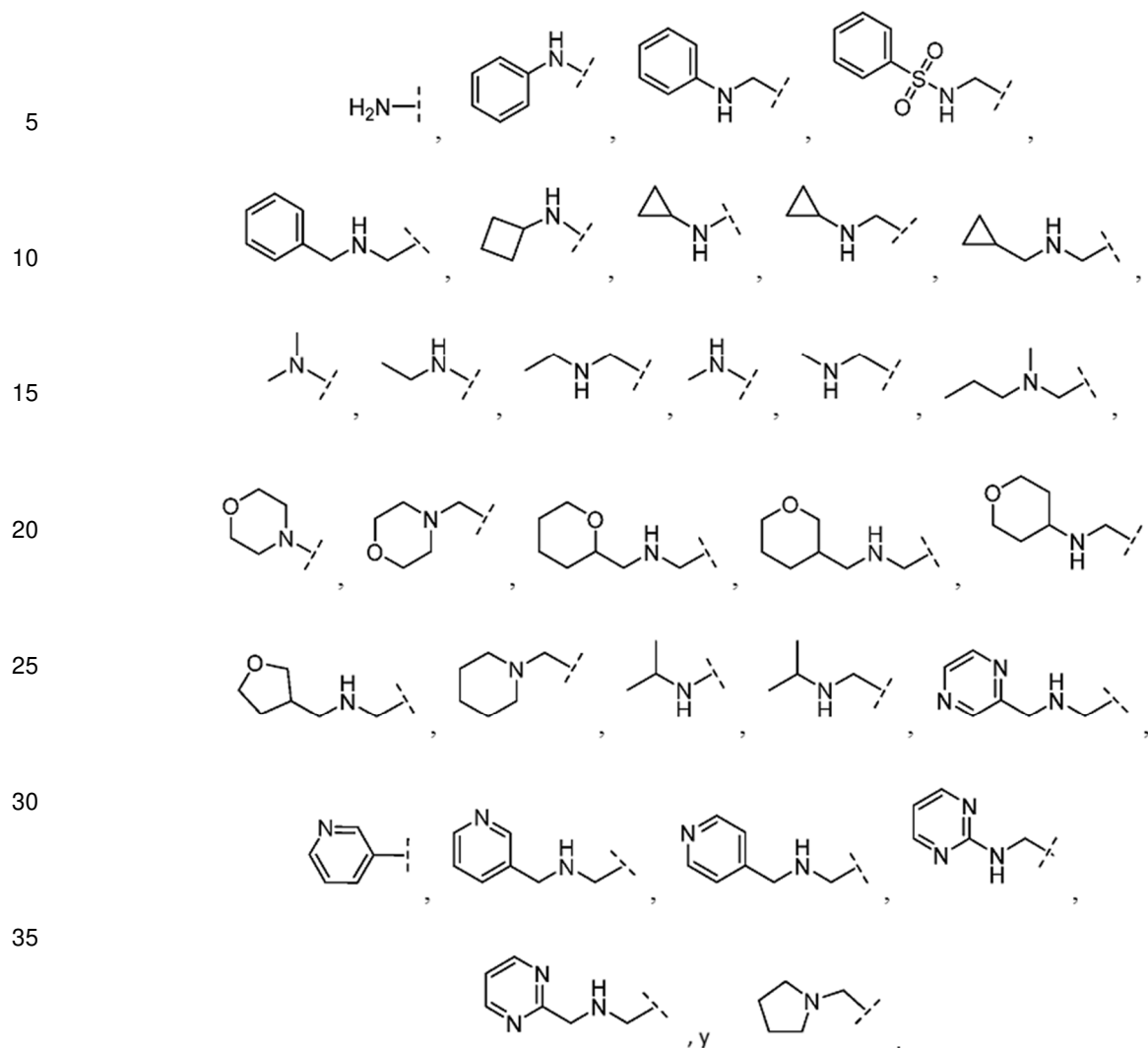


de cualquier fórmula descrita en este documento se selecciona del grupo que consiste en:

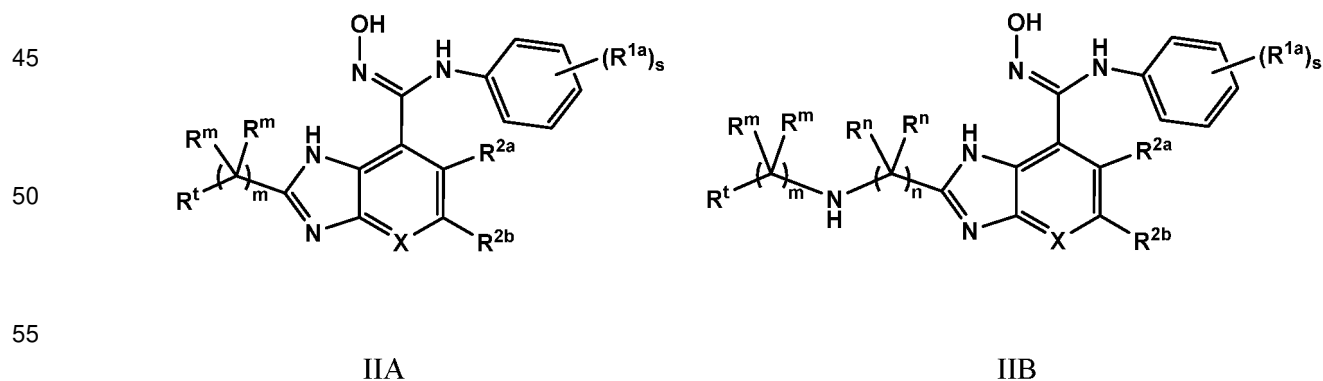




-NH₂,



[0094] En una realización, el borrador El Compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IIA o IIB:



en donde R^{2a} , R^{2b} , X, R^m , R^n , m, n y R^1 son como se definen en el presente documento y cada R^{1a} es independientemente hidroxilo, halo, -CN, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, y C_{3-6} cicloalquilo, o dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional, y

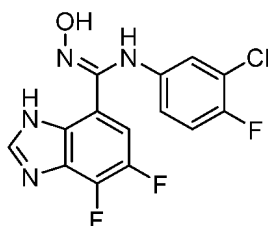
s es 0, 1, 2 o 3.

[0095] En algunas realizaciones, cada R^{1a} es independientemente de hidroxilo, halo, -CN, C_{1-6} haloalcoxi, o C_{1-6} haloalquilo. En algunas realizaciones, cada R^{1a} es independientemente halo o -CF₃. En algunas realizaciones, cada

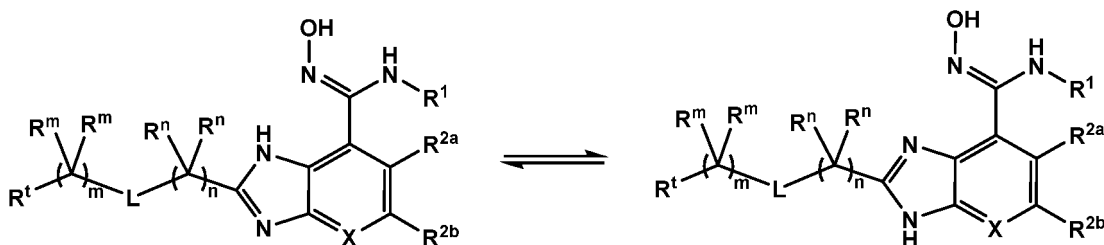
R^{1a} es independientemente halo. En algunas realizaciones, s es 0. En algunas realizaciones, s es 1. En algunas realizaciones, s es 2. En algunas realizaciones, s es 3.

[0096] En general, los compuestos específicos en el presente documento ejemplificadas se nombran usando ChemBioDraw Ultra. Sin embargo, se entiende que se pueden usar otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. En particular, los compuestos también se pueden nombrar utilizando otros sistemas de nomenclatura y símbolos que son comúnmente reconocidos en la técnica de la química, incluido, p. ej., Chemical Abstract Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Otros compuestos o radicales pueden ser nombrados con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos.

[0097] P. ej., el compuesto del Ejemplo 10 (mostrado a continuación) puede ser denominado como N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida o N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida, donde ambos nombres proporcionan la estructura a continuación.



[0098] Se proporcionan también todas las formas tautoméricas de los compuestos de cualquier Fórmula descrita aquí. Los isómeros tautoméricos están en equilibrio entre sí. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden ambos. Ejemplos no limitantes de benzimidazol y imidazo[4,5-b]piridina tautómeros se muestran a continuación:



[0099] Proporcionados también son compuestos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, en los cuales de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de deuterio o D, en donde n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en el presente documento o sales, isómeros o una mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos cuando se administran a un mamífero. Ver, p. ej., Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0100] También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o las "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, p. ej., sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos base. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0101] Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos

de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.

[0102] Un "profármaco" es un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que, tras la administración al cuerpo humano, se convierte en el fármaco original biológicamente activo de acuerdo con alguna vía química o enzimática.

[0103] En ciertas realizaciones, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos de los compuestos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, forma ópticamente activa, puede obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución del racemato. La resolución de racematos se puede lograr, p. ej., por métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, utilizando, p. ej., una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Además, se proporcionan también formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de los compuestos de hidroxiamidina descritos en el presente documento. Específicamente, las formas Z y E se incluyen incluso si solo se nombra una designación tanto para los enlaces dobles de carbonocarbono como para el enlace de hidroxiamidina.

[0104] Las composiciones proporcionadas en el presente documento que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos puede incluir mezclas racémicas, o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento de la misma manera que si todas y cada una de las formas isoméricas estuvieran enumeradas específica e individualmente.

[0105] En ciertas realizaciones, en este documento también se proporcionan formas cristalinas y amorfas de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos.

[0106] En ciertas realizaciones, se proporcionan también quelatos, complejos no covalentes, y mezclas de los mismos, de los compuestos descritos en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos. Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

Usos terapéuticos de los compuestos

[0107] Los métodos descritos en este documento pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en este documento pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de líquidos o tejidos obtenidos de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Ejemplos de muestras de tejido incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, la invención puede usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse *ex vivo* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de la administración de un inhibidor de IDO1 para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información obtenida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex vivo* para los que la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

[0108] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar sujetos que tienen o se sospecha que tienen estados de enfermedad, trastornos y afecciones (también denominados colectivamente "indicaciones") sensibles o que se cree que responden a la inhibición de actividad IDO1. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para inhibir la actividad de un polipéptido IDO1. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para inhibir reacciones inmunes excesivas o destructivas o el crecimiento o la proliferación de una célula, tal como una célula cancerosa, o inhibir la inmunosupresión.

[0109] Las indicaciones de ejemplo adecuadas para el tratamiento con los compuestos descritos aquí incluyen, sin limitación, cáncer, infección viral tal como infección por VIH, infección por VHB, infección por VHC, otras infecciones (p. ej., infecciones de la piel, infección gastrointestinal, infecciones del tracto urinario, infecciones genitourinarias e infecciones sistémicas), depresión, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington, traumatismos, cataratas relacionadas con la edad, trasplantes de órganos (p. ej., rechazo de trasplantes de órganos) y enfermedades autoinmunes.

[0110] Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedades del colágeno tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico. Síndrome de Sharp, síndrome CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasia), dermatomiositis, vasculitis (síndrome de Morbus Wegener) y síndrome de Sjögren, enfermedades renales como el síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida y glomerulonefritis de tipo membrano-proliferativo tipo II, enfermedades endocrinas como diabetes tipo I, poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), paratiroidismo autoinmune, anemia perniciosa, insuficiencia gónada, Morbus Addison idiopático, hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y mixedema primario, enfermedades de la piel como pénfigo vulgar, pénfigo bulloso, herpes gestacional, epidermolisis ampollosa y eritema multiforme mayor, enfermedades hepáticas como cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo 1, hepatitis autoinmune tipo 2, colangitis esclerosante primaria, enfermedades neuronales como esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome Lambert-Eaton miasténico, neuromiotomía adquirida, síndrome de Guillain-Barré (síndrome de Muller-Fischer), síndrome de hombre rígido, degeneración cerebelosa, ataxia, opsoclon, neuropatía sensorial y acalasia, enfermedades de la sangre como la anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática (Morbus Werlhof), enfermedades infecciosas con reacciones autoinmunes asociadas como el SIDA, inflamación alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis y lupus eritematoso sistémico, malaria y enfermedad de Chagas.

[0111] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar cáncer, infección viral, depresión, un trastorno neurodegenerativo, trauma, cataratas relacionadas con la edad, rechazo de trasplante de órganos o una enfermedad autoinmune.

[0112] En otras realizaciones, la enfermedad a tratar es un tumor sólido. En realizaciones particulares, el tumor sólido es de cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales (p. ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso o sarcoma de tejidos blandos. En algunas realizaciones, el tumor sólido es de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama.

[0113] En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En realizaciones particulares, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, artritis reumatoide (AR), encefalomielitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (EM), psoriasis, síndrome de Sjögren, psoriasis, anemia autoinmune, hemolia, anemia autoinmune o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otras realizaciones, la enfermedad es inflamación. En otras realizaciones más, la enfermedad es reacciones inmunes excesivas o destructivas, tales como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lupus.

[0114] Se proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar a un sujeto, que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección sensible o se cree que responde a la inhibición de la actividad IDO1 administrando al sujeto el compuesto descrito aquí o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos. También se proporciona un método para inhibir la actividad quinasa de un polipéptido IDO1 poniendo en contacto el polipéptido con el compuesto descrito en el presente documento o con sales, isómeros o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables. También se proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas de origen hematopoyético que comprende poner en contacto las células cancerosas con una cantidad efectiva de un compuesto descrito en el presente documento o sales, isómeros o una mezcla farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0115] En una realización, los compuestos de la presente solicitud pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se están usando y/o desarrollando para tratar cánceres o trastornos inflamatorios. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antiproliferativo, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico, o cualquier combinación de los mismos.

[0116] El uno o más agentes terapéuticos adicionales puede ser un inhibidor de PI3K, tales como PI3K γ , PI3K β , PI3K δ , y/o PI3K α , quinasa Janus (JAK), tales como JAK1, JAK2 y/o JAK3, quinasa de tirosina de bazo (SYK), quinasa de tirosina de Bruton (BTK), inhibidor de la proteína que contiene bromodominio (BRD) como BRD4, una proteína lisilo oxidasa (LOX), proteína similar a la oxidasa de lisilo (LOXL) como LOXL1-5, metaloproteasa de matriz (MMP) como MMP 1-10, receptor de adenosina A2B (A2B), isocitrato deshidrogenasa (IDH) como IDH1, quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK) como ASK1, serina/treonina quinasa TPL2, receptor de dominio de discoidina (DDR) como DDR1 y DDR2, histona desacetilasa (HDAC), proteína quinasa C (PKC), o cualquier combinación de las mismas.

[0117] Un inhibidor de fosfoinositida 3-quinasa (inhibidor de PI3K) funciona inhibiendo una o más de las enzimas de fosfoinositida 3-quinasa, que incluyen pero no se limitan a PI3K γ , PI3K β , PI3K δ y PI3K α . Los ejemplos no limitantes

de inhibidores de PI3K incluyen wortmannin, demetoxiviridina, LY294002, idelalisib, perifosina, PX-866, IPI-145, BAY 80-6946, BEZ235, RP6530, TGR 1202, INK1117, GDC-0941, BKM120, XL147 (también conocido como SAR245408), XL765 (también conocido como SAR245409), Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, CAL263, RP6503, PI-103, GNE-477, CUDC-907 y AEZS-136. En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de PI3K δ , tal como idelalisib, IPI-145, RP6530 y RP6503, así como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 8,569,296, y publicaciones PCT WO 2014/006572 y WO 2015/001491.

[0118] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de MMP9, o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de MMP9. Una secuencia proteica representativa para MMP9 es el número de acceso de GenBank NP_004985. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológica. Por ejemplo, Gu et al., The Journal of Neuroscience, 25 (27): 6401-6408 (2005) describe un inhibidor específico de MMP9, SB-3CT (CAS 292605-14-2). Además, ARNs, ARN antisentido y anticuerpos también han demostrado inhibir la expresión o actividad de MMP9 y están dentro del alcance de la presente divulgación. En una realización, un inhibidor de MMP9 es un anticuerpo monoclonal anti-MMP9. En alguna realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de MMP9 y un análogo de nucleósido tal como gemcitabina.

[0119] Uno, dos, tres o más de los agentes terapéuticos (p. ej., un inhibidor PI3K, un inhibidor JAK, un inhibidor SYK, un inhibidor BTK, un inhibidor BRD4, un inhibidor LOXL2, un inhibidor MMP9, un inhibidor A2B, un inhibidor IDH, un inhibidor ASK, un inhibidor TPL2, un inhibidor DDR1, un inhibidor TBK, un inhibidor HDAC, un inhibidor PKC) pueden usarse o combinarse adicionalmente con un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente anticancerígeno, un agente antifibrótico, un agente antiangiogénico, un anticuerpo terapéutico o cualquier combinación de los mismos.

[0120] Los agentes quimioterapéuticos se pueden clasificar por su mecanismo de acción en, p. ej., los siguientes grupos: anti-metabolitos/agentes anti-cáncer, tales como análogos de pirimidina (floxuridina, capecitabina, y citarabina); análogos de purina, antagonistas de folato e inhibidores relacionados, agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales como el alcaloide de la vinca (vinblastina, vincristina) y microtúbulos como el taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina, epididodofilotoxinas (etopósido, tenipósido); agentes que dañan el ADN (actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citoxano, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazona, taxol, taxótero, tenipósido, etopósido, trietilentiofosforamida); antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, antraciclina, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina; enzimas (L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina); agentes antiplaquetarios; agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas nitrogenadas ciclofosfamida y análogos, melfalano, clorambucilo) y (hexametilmelamina y tiotepa), nitrosoureas de alquilo (BCNU) y análogos, estreptoizocina, tracenos-dacarbazina (DTIC); antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (metotrexato); complejos de coordinación de platino (cisplatino, oxiloplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxourea, mitotano, aminoglutetida; hormonas, análogos hormonales (estrógenos, tamoxifeno, goserelina, bicalutamina, nilutamida) e inhibidores de la aromataza (letrozol, anastrozol); anticoagulantes (heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de trombina); agentes fibrinolíticos (tales como activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa), aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel; agentes antimigratorios; agentes antisecretores (breveldina); inmunosupresores tacrolimus sirolimus azatioprina, micofenolato; compuestos (TNP-470, genisteína) e inhibidores del factor de crecimiento (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos); bloqueador del receptor de angiotensina, donantes de óxido nítrico; oligonucleótidos antisentido; anticuerpos (trastuzumab, rituximab); inhibidores del ciclo celular e inductores de diferenciación (tretinoína); inhibidores, inhibidores de topoisomerasa (doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, dactinomicina, eniposida, epirubicina, etopósido, idarubicina, irinotecan y mitoxantrona, topotecan, irinotecan, campoteseína), corticosteroides (cortisona, prednisona, prednisolona, prednisona, prednisona, prednisona, prednisona, prednisona, prednisona), inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento; inductores de disfunción, toxinas tales como toxina del cólera, ricina, exotoxina de pseudomonas, toxina de ciclasa de adenilato de Bordetella pertussis o toxina de difteria y activadores de caspasa; y cromatina.

[0121] Como se usa en el presente documento, el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia", en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) pretende abarcar cualquier compuesto químico no proteico (es decir, no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CITOXAN); alquilo sulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; emileruminas y memilamelaminas incluyendo alfretamina, triemilnemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo topotecan análogo sintético); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (articularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TMI); eleuterobina; pancratistatina; sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, cloromafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembichina,

fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como los antibióticos enedina (p. ej., caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma II y caliqueamicina phil 1, véase, p. ej., Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33: 183-186 (1994); dinemicina, incluida la dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo neocarzinostatina y cromóforos relacionados con cromoproteína de enedina antibiótica), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; respondedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformina; acetato de eliptinio; epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguanazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK (r); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-tricUorotriemilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; taxoides, p. ej., paclitaxel (TAXOL(r) y docetaxel (TAXÓTERO(r)); clorambucilo; gemcitabina (Gemzar(r)); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como el cisplatino y el carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vancristina; vinorelbina (Navelbina(r)); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de membranas de metilo. (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina, e irinotecán) y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores.

Uno o más agentes quimioterapéuticos se utilizan o se incluyen en la presente solicitud. Por ejemplo, gemcitabina, nab-paclitaxel y gemcitabina/nab-paclitaxel se usan con el inhibidor JAK y/o el inhibidor PI3Kδ para tratar los trastornos hiperproliferativos.

[0122] También se incluyen en la definición de "agente anti-hormonal" los agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que incluyen, p. ej., tamoxifeno (incluido Nolvadex™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (Fareston (r)); inhibidores de la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, como, p. ej., 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (Megace(r)), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (Rivisor(r)), letrozol (Femara (r)) y anastrozol (Arimidex(r)); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprohida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

[0123] Los agentes anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico y sus derivados, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATINA(r), ENDOSTATINA(r), suramina, escualamina, inhibidor tisular de la metaloproteínasa-1, tejido inhibidor de metaloproteínasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor de plaquetas 4, sulfato de protamina (clupeina), derivados de quitina sulfatada (preparados a partir de conchas de cangrejo real), complejo de polisacárido peptidoglicano sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos, p. ej., análogos de prolina ((1-acetidina-2-ácido carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, D, L-3,4-deshidroxiprolina, tiaprolina, α-dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propilo-5-(4-piridinilo)-2(3H)-oxazolona; metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, chimpancé-3, quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina; fumagilina, oro de sodio tiomalato, d-penicilamina (CDPT), suero de beta-1-anticolagenasa, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, n-2-carboxifenilo-4-ácido cloroantrónico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angiostático, carboxinaminomidazol; inhibidores de metaloproteinasas como BB94. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénico: betaFGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ver Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5: 1359-1364.

[0124] Los agentes anti-fibróticos incluyen, pero no se limitan a los compuestos tales como beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en la patente de los Estados Unidos. 4,965,288 de Palfreyman, et al., emitida el 23 de octubre de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", relacionada con los inhibidores de la lisilo oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la deposición anormal de colágeno; Pat. N° 4,997,854 de Kagan, et al., emitida el 5 de marzo de 1991, titulada "Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate", en relación con compuestos que inhiben LOX para el tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos, que se incorporan aquí como referencia. Inhibidores ejemplares adicionales se describen en la patente de EE.UU. N° 4,943,593 de Palfreyman et

al., expedida el 24 de julio de 1990, titulada "Inhibitors of lysyl oxidase", relacionada con compuestos tales como 2-isobutilo-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina; así como, p. ej., la patente de EE.UU. Nº 5,021,456; Pat. Nº 5,5059,714; Pat. Nº 5,120,764; Pat. Nº 5,182,297; Pat. Nº 5,252,608 (relativa a 2-(1-naftiloximetilo)-3-fluoroalilamina); y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2004/0248871, que se incorporan aquí como referencia. Los ejemplos de agentes antifibróticos también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisilo oxidasas, y más particularmente aquellos que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilemamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados, semicarbazida y derivados de urea, aminonitrilos, como beta-aminopropionitrilo (BAPN), o 2-nitroetilamina, haloaminas insaturadas o saturadas, como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-cloroetilamina, 2-cloroetilamina, 2-cloroetilamina, 2-cloroetilamina, 2-cloroetilamina-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina, p-halobencilaminas, selenohomocisteína lactona. Además, los agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre, que penetran o no en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos, tales compuestos que bloquean los derivados de aldehído que se originan de la desaminación oxidativa de los residuos lisilo e hidroxisilisilo por las lisilo oxidasas, tales como las tiolaminas, en particular D-penicilamina, o sus análogos tales como 2-amino-5-mercapto-5-ácido metilhexanoico, D-2-amino-3-metilo-3-((2-acetamidoetilo)ditio)ácido butanoico, p-2-amino-3-metilo-3-((2-aminoetilo)ditio)ácido butanoico, sodio-4-((p-1-dimetilo-2-amino-2-carboxietilo)ditio)butano sulfurato, 2-acetamidoetil-2-acetamidooetanotiol sulfonato, sodio-4-mercaptoputananosulfonato trihidrato.

[0125] Los agentes inmunoterapéuticos incluyen y no están limitados a anticuerpos terapéuticos adecuados para el tratamiento de los pacientes; tales como abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, bivatuzumab, bivatuzumab, blindaumabumabumabumabuma, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farietuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flinvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomabn, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, Patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, priitumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, CC49 y 3F8. Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse o combinarse adicionalmente con una partícula de radioisótopo, tal como indio en 111, itrio Y 90, vodo 1-131.

[0126] La solicitud también proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar a un sujeto que se somete a una o más terapias estándar, tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de las mismas. En consecuencia, uno o más agentes terapéuticos o inhibidores pueden administrarse antes, durante o después de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o combinación de los mismos.

[0127] En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) sustancialmente refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) en recaída después del tratamiento con quimioterapia, o ambos (i) y (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluidas las quimioterapias estándar o experimentales).

[0128] En ciertas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos uno, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro tratamientos de quimioterapia (incluyendo quimioterapia estándar o experimental) seleccionados de fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hyperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hyperCVAD (rituximab-hyperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Yodo-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

[0129] A continuación se describen otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (incluidas las quimioterapias estándar o experimentales). Además, el tratamiento de ciertos linfomas se revisa en Cheson, BD, Leonard, JP, "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359 (6), p. 613-626; y Wierda, WG, "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia de linfoma en los Estados Unidos se perfilan en Morton, LM, et al. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107 (1), p. 265-276.

[0130] Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos que tratan el linfoma o la leucemia incluyen, pero no se limitan a, rituximab (como Rituxan), alemtuzumab (como Campath, MabCampath), anticuerpos anti-CD 19, anticuerpos anti-

CD20, anticuerpos antiMN-14, anticuerpos anti-TRAIL, Anti-TRAIL DR4 y DR5, anticuerpos anti-CD74, apolizumab, bevacizumab, CHIR-12,12, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2- anti-CD22), galiximab, ha20, ibritumomab tiuxetano, lumiliximab, milatuzumab, ofatumumab, ofatumumab, ofatumumab, ofatumumab PRO131921, SGN-40, vacuna peptídica análoga WT-1, vacuna peptídica WT1 126-134, tositumomab, derivado HSPPC-96 de tumor humano autólogo y veltuzumab. Los agentes de inmunoterapia adicionales incluyen el uso de vacunas contra el cáncer basadas en la composición genética del tumor de un paciente individual, como el ejemplo de vacuna contra el linfoma es GTOP-99 (MyVax®).

[0131] Los ejemplos de agentes de quimioterapia para tratar el linfoma o la leucemia incluyen aldesleucina, alvocidib, antineoplaston AS2-1, antineoplaston A10, globulina antitumoral, trihidrato de amifostina, aminocampotecina, trióxido de arsénico, beta aletina, inhibidor de proteínas de la familia Bcl-2 ABT-26, BMS-345541, bortezomib (Velcade®), briostatina 1, busulfán, carboplatino, campath-1H, CC-5103, carmustina, acetato de caspofungina, clofarabina, cisplatino, cladribina (Leustarin), clorambucilo (Leukeran), curcumina, ciclosporina, ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana, CICLOSTIN), citarabina, denileucina difitox, dexametasona, DT PACE, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina (Adriamycin®, Adriblastine), doxorubicina clorhidrato, enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, Everolimus (RAD001), fenretinida, filgrastim, melfalano, mesna, flavopiridol, fludarabina (Fludara), geldanamycin (17-AAG), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, lenalidomida (Revlimid®, CC-5013), asesino activado por linfocina LLS, melfalán, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafin gadolinio, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimersen (Genasense) obatoclax (GX15-070), oblimersen, octreotida etilo, omega-3, ácidos grasos, oxaliplatino, paclitaxel, PD0332991, liposomal pegilada de doxorubicina clorhidrato, pegfilgrastim, pentostatina (Nipent), perifosina, prednisolona, prednisona, R-roscovitina (Seliclib, CYC202), interferón alfa recombinante, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, estirilsulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCI-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, Velcade® (bortezomib o PS-341), vincristina (oncovina), sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat (SAHA), vorinostat y FR (fludarabina, rituximab), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino and etopósido), MCP (mitoxantrona, clorambucilo and prednisolona), R-CHOP (rituximab plus CHOP), R-CVP (rituximab plus), R-FCM (rituximab plus FCM), R-ICE (rituximab-ICE) y R-MCP (Rituximab-MCP).

[0132] En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma. Los agentes adecuados para usar en combinación con los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación, dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos de quimioterapia tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; el "régimen de Dartmouth", que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC, temozolomida o YERVOY™. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citocinas tales como interferón alfa, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento del melanoma.

[0133] Los compuestos descritos aquí también se puede usar en combinación con terapia de vacuna en el tratamiento de melanoma. Las vacunas contra el melanoma son, de alguna manera, similares a las vacunas antivirus que se usan para prevenir enfermedades causadas por virus como la poliomielitis, el sarampión y las paperas. Se pueden inyectar células de melanoma debilitadas o partes de células de melanoma llamadas antígenos en un paciente para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para destruir las células de melanoma.

[0134] Los melanomas que están confinados a los brazos o las piernas también pueden tratarse con una combinación de agentes que incluyen uno o más compuestos descritos aquí, usando una técnica de perfusión de extremidad aislada hipertérmica. Este protocolo de tratamiento separa temporalmente la circulación de la extremidad involucrada del resto del cuerpo e inyecta altas dosis de quimioterapia en la arteria que alimenta la extremidad, proporcionando así altas dosis al área del tumor sin exponer los órganos internos a estas dosis que de lo contrario podrían causar efectos secundarios graves. Por lo general, el líquido se calienta a 102° a 104° F. Melfalano es el medicamento más utilizado en este procedimiento de quimioterapia. Esto se puede administrar con otro agente llamado factor de necrosis tumoral (TNF).

[0135] Los tratamientos terapéuticos pueden ser complementados o combinarse con cualquiera de las terapias mencionadas con vástago de trasplante de células o tratamiento. Un ejemplo de enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en donde un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, tal como indio en 111, itrio Y 90, yodo 1-131. Los ejemplos de terapias combinadas incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (Bexxar®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), Bexxar® con CHOP.

[0136] Otros procedimientos terapéuticos incluyen el trasplante periférico de células madre de la sangre, trasplante de células madre hematopoyético autólogo, trasplante de médula ósea autóloga, la terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia inhibidora de la enzima, la irradiación total del cuerpo, la infusión de células madre, la ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada *in vitro*, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica de inmunoenzima, estudio farmacológico, terapia de rayos gamma de cobalto-

60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no mieloablativas.

Terapia de combinación anti-VHB

[0137] En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar o prevenir una infección por VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano de cantidad efectiva terapéutica de un compuesto revelado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar una infección por VHB en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado aquí, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0138] En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar una infección por VHB, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VHB.

[0139] En una realización, están previstas composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0140] En una realización, están provistos kits que comprenden un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0141] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VHB. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación de VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores de receptores tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), ligandos de receptor alfa de interferón, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores de IL-7 recombinante, antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), compuestos dirigidos al antígeno central de hepatitis B (HbcAg), inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas para el VHB, vacunas profilácticas para el VHB, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores NTCP (polipéptido de cotransporte de taurocolato de Na⁺), oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm viral, ARN de interferencia corta (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, moduladores de endonucleasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, hepatitis B inhibidores de antígenos del virus E, proteínas del receptor del secuestrante recombinante A (SRA), inhibidores de la quinasa Src, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNc, cabello sintético corto pin ARN (ARNssh), anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como derivados de DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab), antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína del núcleo o la cápside del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de la arginasa-1, agonistas STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de la proteína 4 asociados a linfocitos T citotóxicos, inhibidores de CD137, inhibidores de la subfamilia del receptor G de la subfamilia G del receptor 1 tipo lectina, inhibidores TIM-3, inhibidores de los atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG Interferón Lambda, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores de genes o editores como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), compuestos inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, como los descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), US20090047249 (Gilead Sciences), US8722054 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US2014007 (US2014007) WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma29), US20 Vent1ir, Pharmacy, US20080306050 (Array Biopharma29), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira therapeutics), US131, US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), US20130344029 (Gilead Sciences),

US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO201403317 (WO201403317) WO2014033167 (Janssen), US20140330015 (Ono pharmaceutical), US20130079327 (Ono pharmaceutical), US20130217880 (Ono pharmaceutical) y otros medicamentos para tratar el VHB, y combinaciones de los mismos.

[0142] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos de combinación de VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, moduladores del receptor 7 tipo toll, moduladores del receptor 8 tipo toll, moduladores del receptor 7 y 8 tipo Toll, los moduladores de tipo Toll del receptor 3, ligandos del receptor alfa de interferón, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas de HBV, vacunas profilácticas de HBV, inhibidores de entrada viral de HBV, inhibidores de NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos a ARNm viral, ARN de interferencia corta (ARNip), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores del HBx, inhibidores del ADNc, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína del núcleo o cápsida del VHB), estimuladores de ácido retinoico inducible por ácido gen 1, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de BTK e inhibidores de replicación de virus de la hepatitis B y combinaciones de los mismos.

[0143] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se formula como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VHB. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para el tratamiento del VHB, como los inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores del receptor tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), moduladores de tlr7, moduladores de tlr8, moduladores de tlr7 y tlr8, ligandos del receptor alfa de interferón, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), compuestos dirigidos al antígeno central de la hepatitis B (HbcAg), inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP (polipéptido cotransportador de taurocolato de Na⁺), moduladores de endonucleasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la quinasa Src, inhibidores de HBx, inhibidores del ADNccc, antagonistas de la quimiocina CCR2, antagonistas de la timosina, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápsida o del núcleo del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de arginasa-1, agonistas STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores CD160, inhibidores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos, inhibidores CD137, lectinas de células asesinas subfamilia de receptores inhibidores 1 del miembro G, inhibidores de TIM-3, inhibidores de atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, Inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRP alfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro e inhibidores de replicación del virus de la hepatitis B, y combinaciones de los mismos.

[0144] En ciertas realizaciones, tales tabletas son adecuadas para una dosificación diaria.

[0145] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) Combinación de fármacos seleccionados del grupo que consiste en tenofovir disoproxilo fumarato + emtricitabina (TRUVADA®); adefovir + clevidina, ABX-203 + lamivudina + PEG-IFNalfa, ABX-203 + adefovir + PEG-IFNalfa y GBV- 015;

(2) Inhibidores de la ADN polimerasa del VHB seleccionados del grupo que consiste en besifovir, entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir dipivoxilo, tenofovir dipivoxilo fumarato, tenofovir octadeciloxietilo éster, telbivudina (Tyzeka®), pradevovir, clevidina, emtricitabina (Emtriva®), ribavirina, lamivudina (Epivir-HBV®), fosfazida, famciclovir, SNC-019754, FMCA, fusolina, AGX-1009 y metacavir;

(3) Inmunomoduladores seleccionados del grupo que consiste en rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenilo (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-12, polímero polietileneimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559 e IR-103;

(4) Moduladores del receptor 7 tipo Toll seleccionados del grupo que consiste en GS-9620, GSK-2245035, imiquimod, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202 RG-7863 y RG-7795;

(5) moduladores del receptor 8 tipo Toll seleccionados del grupo que consiste en motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463;

(6) Moduladores del receptor 3 tipo Toll seleccionados del grupo que consiste en rintatolimod, poli-ICLC, MCT-465, MCT-475, Riboxxon, Riboxxim y ND-1,1;

(7) Ligandos del receptor alfa de interferón seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa 1b (Hapgen®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferón alfa-2a (YPEG-rhIFNalfa-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (interferón gamma), rSIFN-co (interferón súper compuesto recombinante), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalfa-2b), MOR-22, peginterferón alfa-2b (PEGIntron®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), Multiferon®, interferón alfa-n1 (Humoferon®), interferón beta-la (Avonex®), Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferonalfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, interferón alfa- 2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zyudus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b e Interapo (Interapa);

(8) Inhibidores de hialuronidasa seleccionados del grupo que consiste en astodrímero;

(9) Moduladores de IL-10;

(10) Inhibidores de HBsAg seleccionados del grupo que consiste en HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP 9AC, REP-9C y REP 9AC';

(11) Moduladores del receptor 9 tipo Toll seleccionados de CYT003;

(12) Inhibidores de ciclofilina seleccionados del grupo que consiste en OCB-030, SCY-635 y NVP-018;

(13) Vacunas profilácticas contra el VHB seleccionadas del grupo formado por Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, DTwP-HBV vacuna, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vacuna DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwPHepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacuna profiláctica contra la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK- 223192A, Engerix B®, vacuna recombinante contra la hepatitis B (intramuscular, Kangtai Biological Products), vacuna recombinante contra la hepatitis B (levadura Hansensual polimorpha, intramuscular, Hualan Biological Engineering), Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix -DTaP-IPV-Hep B, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, DTP-Hib-HBV vacuna, vacuna DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, vacuna DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B⁺, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, rh Vacuna HBsAG y vacuna DTaP-rHB-Hib;

(14) Vacunas terapéuticas contra el VHB seleccionadas del grupo que consiste en el complejo HBsAG-HBIG, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenoso), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacuna peptídica (epsilonPA -44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B⁺, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX- 6200, FP-02, TG-1050, NU-500, HBVax, vacuna im/TriGrid/antigen, vacuna adyuvante Mega-CD40L, HepB-v, NO-1800, vacuna terapéutica recombinante basada en VLP (infección por HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B y Lm HBV;

(15) Inhibidor de entrada viral de VHB seleccionado del grupo que consiste en Myrcludex B;

(16) Oligonucleótido antisentido dirigido a ARNm viral seleccionado del grupo que consiste en ISIS-HBVRx;

(17) ARN interferentes cortos (siRNA) seleccionados del grupo que consiste en TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, ddRNAi y ARC-520;

(18) Moduladores de endonucleasa seleccionados del grupo que consiste en PGN-514;

(19) Inhibidores de ribonucleótido reductasa seleccionados del grupo que consiste en Trimidox;

(20) Inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en wogonina;

(21) Anticuerpos HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en GC-1102, XTL-17, XTL-19, XTL-001, KN-003 y terapia con anticuerpos monoclonales totalmente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed);

(22) Anticuerpos contra el VHB, incluidos anticuerpos monoclonales y policlonales seleccionados del grupo

formado por Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina contra la hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por VHB, productos de sangre Shanghai RAAS) y Fovepta (BT-088);

(23) Antagonistas de quimiocinas CCR₂ seleccionados del grupo que consiste en propagermanio;

(24) Agonistas de timosina seleccionados del grupo que consiste en Thymalfasin;

(25) Citocinas seleccionadas del grupo que consiste en IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex); interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus) y celmoleucina;

(26) Inhibidores de la nucleoproteína (inhibidores de la proteína del núcleo o de la cápsida del VHB) seleccionados del grupo que consiste en NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina y DVR-23;

(27) Estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico seleccionado del grupo que consiste en SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 y ORI -7170;

(28) Estimuladores de NOD2 seleccionados del grupo que consiste en SB-9200;

(29) Timosina alfa-1 recombinante seleccionada del grupo que consiste en NL-004 y timosina alfa 1 PEGilada;

(30) Inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B seleccionados del grupo que consiste en isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie;

(31) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sódico, EN -3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, orotato CAI, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK- 2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;

(32) Inhibidores de ADNcc seleccionados del grupo que consiste en BSBI-25;

(33) Inhibidores de PD-L1 seleccionados del grupo que consiste en MEDI-0680, RG-7446, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014 y BMS-936559;

(34) Inhibidores de PD-1 seleccionados del grupo que consiste en nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BGB-108 y mDX-400;

(35) Inhibidores de BTK seleccionados del grupo que consiste en ACP-196, dasatinib, ibrutinib, PRN-1008, SNS-062, ONO- 4059, BGB-3111, MSC-2364447, X-022, spebrutinib, TP-4207, HM -71224, KBP-7536 y AC-0025;

(36) Otros medicamentos para tratar el VHB seleccionados del grupo que consiste en gentiopirina (gentiopicrosida), nitazoxanida, birinapant, NOV-205 (Molixan; BAM-205), oligotida, mivotilato, ferón, levamisol, Ka Shu Ning, Alloferon, WS- 007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter- 014, ácido oleanólico, HepB-ARNn, cTP-5 (rTP-5), HSKII-2, HEISCO -106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfe, Daskloster 0014-01, Jiangantai (Ganxikang), picroside, GA5 NM-HBV, Daskloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido y ZH-2N; y

(37) Los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), US20090047249 (Gilead Sciences), US8722054 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (WO1414/056953 (WO1414/056953)/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), EE.UU. (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira therapeutics), US20130251673 (Novira therapeutics), US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), US20130344029 (Gilead Sciences), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen) 0330015 (Ono pharmaceutical), US20130079327 (Ono pharmaceutical) y US20130217880 (Ono pharmaceutical).

[0146] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un

compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

[0147] En una realización específica, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB. En otra realización específica, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores del receptor tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), ligandos de receptor alfa de interferón, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores recombinantes de IL-7, HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, HBV vacunas terapéuticas, vacunas profilácticas para el VHB inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica ARNmi, moduladores de endonucleasa, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas de receptor A del eliminador recombinante (SRA), inhibidores de la src quinasa, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, RNA sintéticos cortos (ARNssh), anticuerpos HBV que incluyen anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como derivados de DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab), antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápsida o del VHB), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, inhibidores de arginasa 1, agonistas STING, inhibidores PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, inhibidores del receptor 2B4 de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores CD160, inhibidores de la proteína 4 asociados a los linfocitos T citotóxicos, inhibidores CD137, receptor tipo lectina de células asesinas subfamilia inhibidores del miembro G 1, inhibidores de TIM-3, inhibidores de atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-interferón lambda, alpina de timosina recombinante ha-1, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores genéticos o editores como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas de dedo de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN) e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

[0148] En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores del receptor tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB que incluyen anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie de la hepatitis B virus y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como derivados de DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores PD-1, Inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa-1, inhibidores de PI3Ky estimuladores de NOD2.

[0149] En otra realización específica, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, Inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (siRNA), agentes de terapia génica de ARNmi, ARN sintéticos cortos (ARNssh) e inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína de la cápsida o del núcleo del VHB).

[0150] En otra realización específica, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores del receptor de tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB que incluyen anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (tales como derivados de DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores PD-1, Inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa-1, inhibidores de PI3Ky estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de entrada viral de HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus

de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, ARN sintéticos cortos (ARNsh) e inhibidores de nucleoproteína (inhibidores de la proteína del núcleo o cápsida del VHB).

[0151] En una realización particular, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato + emtricitabina (TRUVADA®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, Tybivine®, telkaiv® emtricitabina (Emtriva®), peginterferón alfa-2b (PEGIntron®), Multiféron®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b (AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Ferón, interferón alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermix Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferón alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfaferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, interferón alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipep A, Realfa 2B, Reliferon, interferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-2b (Virchow), peginterferón alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferón alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon y celmooleukin;

[0152] En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®).

[0153] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafena mide hemifumarate, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®).

[0154] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en receptores inmunomoduladores, moduladores de tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), ligandos de receptores de interferón alfa, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores recombinantes de IL-7, inhibidores de HBsAg, compuestos dirigidos a HbcAg, inhibidores de ciclofilina, vacunas terapéuticas contra el VHB, vacunas profilácticas contra el VHB, inhibidores de entrada viral del VHB, inhibidores de NTCP, oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, es moduladores de la donucleasa, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, proteínas del receptor A (SRA) recombinante, inhibidores de la quinasa src, inhibidores del HBx, inhibidores del ADNc, ARN sintéticos cortos (ARNssh), anticuerpos contra el VHB que incluyen anticuerpos contra VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (tales como derivados de DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab), antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, inhibidores de nucleoproteína (inhibidores VHB de proteínas centrales o de la cápsida), estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, estimuladores de NOD1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de la arginasa-1, agonistas de STING, inhibidores de PI3K, activadores del receptor beta de linfotóxina, receptores de células asesinas naturales, inhibidores de 2B4 de receptor de células asesinas naturales, inhibidores del gen 3 de activación de linfocitos, inhibidores de CD160, inhibidores de proteína 4 citotóxicos asociados a linfocitos T, inhibidores de CD137 tors, inhibidores de la subfamilia G del receptor 1 de tipo lectina de células asesinas, inhibidores de TIM-3, inhibidores de atenuadores de linfocitos B y T, inhibidores de CD305, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, PEG-interferón Lambda, inhibidores de BTK, moduladores de TIGIT, moduladores de CD47, moduladores de SIRPalfa, moduladores de ICOS, moduladores de CD27, moduladores de CD70, moduladores de OX40, moduladores de NKG2D, moduladores de Tim-4, moduladores de B7-H4, moduladores de B7-H3, moduladores de NKG2A, moduladores de GITR, moduladores de CD160, moduladores de HEVEM, moduladores de CD161, moduladores de Axl, moduladores de Mer, moduladores de Tyro, modificadores de genes o editores como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas de dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALENs), e inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B.

[0155] En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de peginterferón alfa-2b (PEG-Intron®), Multiféron®, interferón alfa 1b (Hapgen®), interferón alfa-2b (Intron A®), interferón pegilado alfa-2a (Pegasys®), interferón alfa-n1 (Humoferon®), ribavirina, interferón beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, interferón alfa-2b

(AXXO), Alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), Ferón, interferón alfa 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alfa, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow), peginterferon alfa-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon y celmoleukin;

[0156] En una realización particular, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo compuesto por inmunomoduladores moduladores de receptores de tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen a antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como derivados de DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores de arginasa-1, inhibidores de PI3K, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1 y estimuladores de NOD2.

[0157] En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Epivir-HBV®) y al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo VHB inhibidores de entrada, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNsi), agentes de terapia génica ARNm, ARN sintéticos cortos (ARNssh) e inhibidores de nucleoproteína (núcleo de HBV o inhibidores de la proteína de la cápside).

[0158] En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: entecavir (Baraclude®), adefovir (Hepsera®), tenofovir disoproxilo fumarato (Viread®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, telbivudina (Tyzeka®) o lamivudina (Tipivir-HBV®), uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en: inmunomoduladores, moduladores de receptores tipo toll (moduladores de tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmA) bs®, TandAbs®, derivados Fab), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa-1, inhibidores de PI3Ky estimuladores de NOD2, y uno o dos tratamientos terapéuticos adicionales agentes seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de entrada viral de HBV, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de ADNccc, anticuerpos de HBV dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, ARN interferentes cortos (ARNip), agentes de terapia génica de ARNm, ARN de horquilla sintética corta (ARNssh) e inhibidores de nucleoproteína (núcleo de VHB o inhibidores de la proteína de la cápside).

[0159] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida. Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente.

[0160] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300;

150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 o 300-400 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo. Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del Compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente.

[0161] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto dado a conocer en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0162] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, p. ej., como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0163] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto divulgado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos están presentes en el cuerpo del paciente.

[0164] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, p. ej., la administración del compuesto revelado aquí dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado aquí en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito aquí se administra primero, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento.

Terapia de combinación anti-VIH

[0165] En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o se proporciona el riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado aquí, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0166] En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

[0167] En una realización, están previstas composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en este documento, o una farmaciason sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0168] En una realización, están previstos kits que comprenden un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0169] En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, sitio no catalítico del VIH (o alostérico) inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada (p. ej., inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de fusión) e inhibidores de fijación de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gpl20, inhibidores de G6PD y NADHoxidasa, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; p. ej., inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, como los descritos en los documentos WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania) y WO 2013/006792 (Recursos farmacéuticos), potenciadores farmacocinéticos y otros medicamentos para el tratamiento VIH y combinaciones de los mismos.

[0170] En realizaciones adicionales, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

(1) inhibidor de proteasa de VIH Los factores seleccionados del grupo formado por amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfmavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP- 450), JE-2147 (AG1776), L- 756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

(2) Inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC- 961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivireno, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirina (UK-453061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

(3) Inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, sulfato de abavavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, 6 - FTC, 6, FTC, 6 – FTCD4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99,0003), tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafamida, alafenamida (tenofovir alafenamida), Gif alafamida alafenamida (Gilead Sciences), GS- 9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxilo, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix);

(4) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, RA-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS -707035, MK- 2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;

(5) Inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico del VIH o alostéricos, incluidos, entre otros, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuestos descritos en el documento WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), cada uno de los cuales se incorpora por referencias en su totalidad en este documento;

(6) Inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M y TRI-1144;

(7) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(8) el inhibidor de entrada SP01A;

(9) el inhibidor de gpl20 BMS-488043;

(10) la inmunitina inhibidora de G6PD y NADH-oxidasa;

(11) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(12) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);

(13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y SPI-452; y

(14) Otros medicamentos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA- 457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A- 221 VIH, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA -040), y sus combinaciones.

[0171] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un modulador del receptor 8 tipo Toll seleccionado del grupo que consiste en motolimod, resiquimod, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX -1463 y los divulgados en los documentos US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813, Jans22025) (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma),

[0172] US20120219615 (Ventirx Pharma), EE.UU. US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira therapeutics), US20130251673 (Novira therapeutics).

[0173] En ciertas realizaciones, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un nucleósido o inhibidor de nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un nucleósido de VIH o un inhibidor de nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un nucleósido de VIH o un inhibidor de nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleótido no de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un nucleósido de VIH o un inhibidor de nucleótido de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleótido no de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto dado a conocer en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos nucleósidos de VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa.

[0174] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0175] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0176] En una realización particular, un compuesto divulgado aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitibina y lamivudina. En una realización particular, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional agente, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitibina.

[0177] En ciertas realizaciones, cuando un compuesto descrito en este documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0178] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, p. ej., como una forma de dosificación sólida para administración oral.

[0179] En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto divulgado en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos están presentes en el cuerpo del paciente.

[0180] La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, p. ej., la administración del compuesto revelado aquí dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado aquí en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito aquí se administra primero, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento.

Kits

[0181] En este documento también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula I, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un embalaje adecuado. En una realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones descritas aquí.

[0182] En este documento también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito aquí o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración

[0183] Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en la presente memoria se proporcionan también composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de vehículos, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, p. ej., diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17^a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ra Ed. (GS Banker y CT Rhodes, Eds.).

[0184] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse mediante diversos métodos que incluyen, p. ej., rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como un inhalante.

[0185] Un modo de administración es parenteral, p. ej., por inyección. Las formas en que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incorporarse para administración por inyección incluyen, p. ej., suspensiones acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

[0186] La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos descritos en el presente documento. La administración puede ser a través de, p. ej., cápsula o tabletas con recubrimiento entérico. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o sales, isómeros o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de un cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, p. ej., hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0187] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, microcristalina celulosa, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilo celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0188] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos, pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de fármacos y polímeros. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de los Estados Unidos números 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos aquí en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, *p. ej.*, las patentes de Estados Unidos números 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches se pueden construir para la entrega continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0189] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito aquí o sales farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0190] Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en este documento pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0191] Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una carpa de mascarilla o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Dosificación

[0192] El nivel de dosis específica de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito aquí por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiadas aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones, puede ser apropiada una dosificación de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización según el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando el ajuste de dosis entre sujetos de tamaño ampliamente dispares, tal como ocurre cuando se utiliza el medicamento en niños y adultos humanos o cuando la conversión de una dosis eficaz en un sujeto no humano tal como perro a una dosis adecuada para un sujeto humano.

[0193] La dosificación diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito aquí administrado por dosis o por día. La dosificación diaria de un compuesto de Fórmula I puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre aproximadamente 2.000 a 4.000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1.000 mg/día, entre aproximadamente 10 a 500 mg/día, entre aproximadamente

20 a 500 mg/día, entre aproximadamente 50 a 300 mg/día, entre aproximadamente 75 a 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 a 150 mg/día.

[0194] Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg y 1.000 mg, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día, o entre aproximadamente 100-150 mg/día.

[0195] Los compuestos de la presente solicitud o de las composiciones de los mismos se pueden administrar una vez, dos, tres, o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o tratamiento con los compuestos puede continuarse durante varios días; p. ej., comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con períodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

[0196] En una realización particular de un compuesto de fórmula I para usar en un método, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto descrito en este documento y aumentar la dosis en incrementos hasta que la eficacia clínica se consigue. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

Síntesis de los compuestos de fórmula I

[0197] Los compuestos pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento y las modificaciones de rutina de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en este documento y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas aquí. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente memoria puede llevarse a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden comprar comercialmente, p. ej., de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Síntesis general

[0198] Las realizaciones típicas de los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente, dada la descripción en el presente documento, que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento. En general, los compuestos descritos aquí son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

Parámetros de reacción de síntesis

[0199] Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, p. ej., los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

[0200] Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en TW Greene y GM Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas allí.

[0201] Además, los compuestos de esta descripción pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómero. Todos estos

estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique lo contrario. Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, p. ej., el documento, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar usando, p. ej., cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

[0202] Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos conocidos en general o pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), EmkaChemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5, y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley e Hijos, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley e Hijos, 5a edición, 2001) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

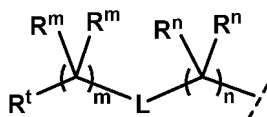
[0203] Los términos "disolvente", "disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refieren a un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo (incluyendo, p. ej., benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones se llevan a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente nitrógeno.

[0204] El término "q.s." significa agregar una cantidad suficiente para lograr una función establecida, p. ej., para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

Compuestos de Fórmula I

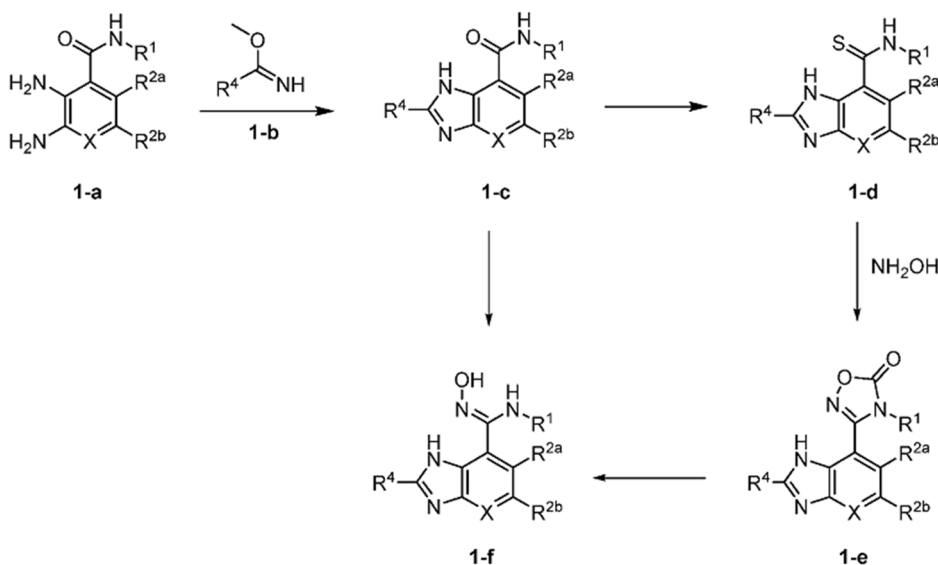
[0205] Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse proporcionando primero imidazo[4,5-b]piridina o núcleo de benzimidazol, y, opcionalmente, modificar aún más el núcleo como se desee para proporcionar los sustituyentes descritos en este documento.

[0206] El esquema 1 muestra la preparación de compuestos de Fórmula I, donde m, n, L, R¹, R^{2a}, R^{2b} y X son como se definen aquí, y R⁴ es



como se define aquí, o un grupo funcional que se convierte a esto usando condiciones de reacción estándar y pasos de protección/desprotección según se requiera.

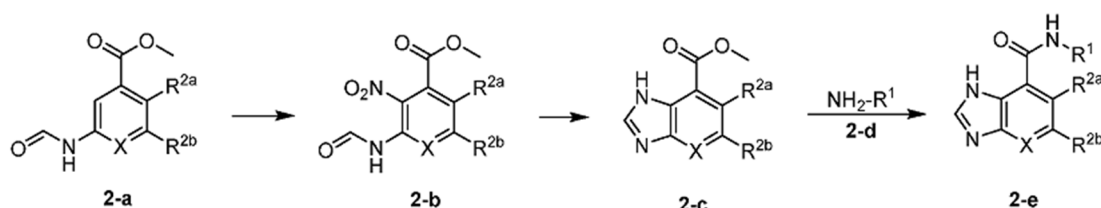
Esquema 1



[0207] En el Esquema 1, adecuadamente sustituido **1-a** y **1-b** están acoplados y ciclados en un disolvente adecuado (p. ej., ácido fórmico, etanol, etc.) a una temperatura elevada (típicamente alrededor de 80-100°C) para proporcionar el núcleo de imidazo[4,5-b]piridina o benzimidazol **1-c**. Luego, **1-c** se convierte en la tioamida correspondiente **1-d** usando el reactivo de Lawesson (es decir, 2,4-bis(4-metoxifenilo)-1,3,2,4-ditiadifosftano-2,4-disulfuro) en condiciones estándar. **1-e** se obtiene por ciclación de la tioamida **1-d** usando hidroxilamina. La hidrólisis de **1-e** para obtener el compuesto **1-f** se logra por reacción con una base adecuada (p. ej., NaOH). Alternativamente, **1-c** se transforma en el compuesto **1-f** usando pentacloruro de fósforo, seguido de tratamiento con hidroxilamina acuosa.

[0208] El esquema 2 muestra la síntesis de compuestos de Fórmula I en donde R¹ es hidrógeno, y R¹, R^{2a}, R^{2b}, y X son como se han definido en este documento.

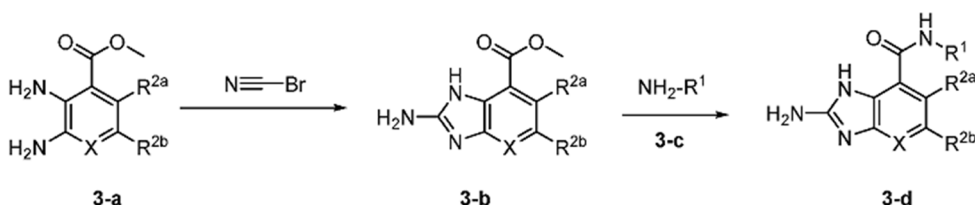
Esquema 2



[0209] En el Esquema 2, **2-a** se nitra utilizando ácido nítrico fumante para proporcionar **2-b**, que luego se cicla para proporcionar imidazo[4,5-b]piridina C-2 no sustituido o benzimidazol **2-c** en condiciones reductoras (p. ej., zinc, hierro, etc.). La amida **2-e** se proporciona haciendo reaccionar el éster **2-c** correspondiente con una amina **2-d** adecuada en condiciones de reacción de formación de enlace amida estándar, y luego se convierte en compuestos de Fórmula I usando los métodos mostrados anteriormente en el Esquema 1.

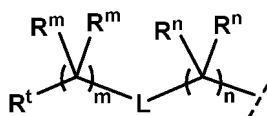
[0210] Esquema 3 muestra la síntesis de compuestos de Fórmula I en donde R¹ es -NH₂, y R¹, R^{2a}, R^{2b}, y X son como se define aquí.

Esquema 3



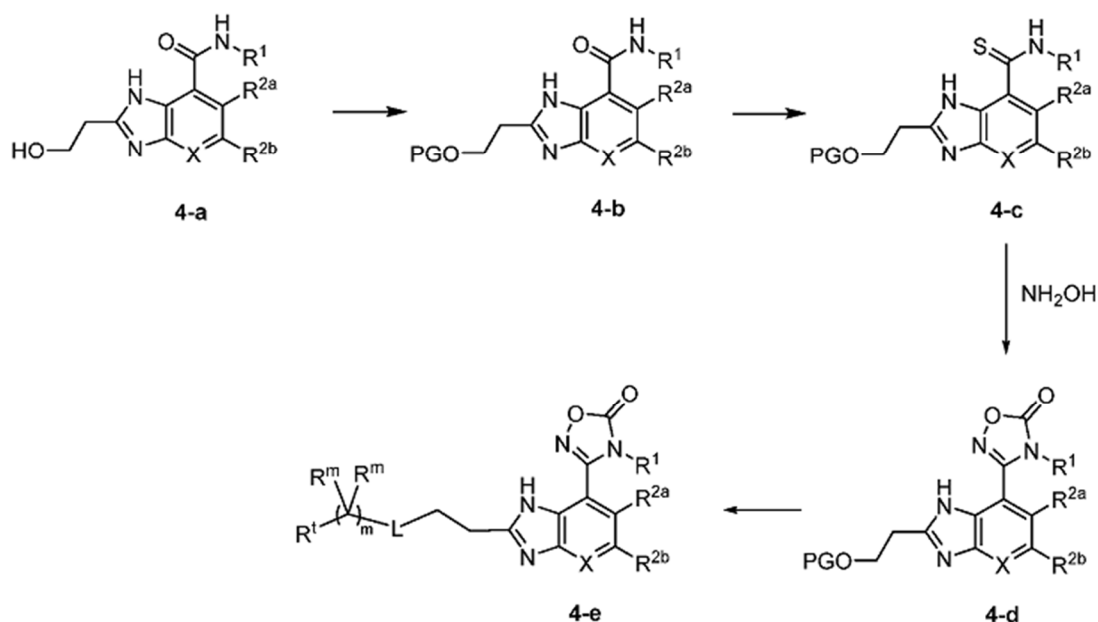
[0211] En el Esquema 3, **3-b** se obtiene por reacción de **3-a** con bromuro de cianógeno. La amida **3-d** se proporciona haciendo reaccionar el correspondiente éster **3-b** con una amina **3-c** adecuada en condiciones de reacción de formación de enlace amida estándar, y luego se convierte en compuestos de Fórmula I usando los métodos mostrados anteriormente en el Esquema 1.

[0212] En ciertas realizaciones, el proceso puede comprender protección y desprotección/modificación adicional de R⁴ (Esquema 1) para proporcionar el grupo deseado



en el Compuesto de Fórmula I. El esquema 4 muestra una protección/desprotección ejemplar o modificación adicional para proporcionar compuestos de Fórmula I, donde R^t, R^m, m, L, R¹, R^{2a}, R^{2b}, y X son como se definen en el presente documento.

Esquema 4



[0213] En el Esquema 4, **4-a** adecuadamente sustituido puede protegerse para proporcionar **4-b** usando un grupo de proyección adecuado PG, tal como un sililo éter (véase, p. ej., TW Greene y GM Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y referencias citadas en el mismo). Luego, **4-b** se convierte en la correspondiente tioamida **4-c** y se cicla usando hidroxilamina como se muestra anteriormente en el Esquema 1 para proporcionar **4-d**. El **4-d** puede convertirse luego en el compuesto **4-e** mediante desprotección y una modificación adicional opcional. Por ejemplo, **4-d** puede ser desprotegido y convertido a un grupo saliente adecuado (p. ej., un grupo TMS-O-) y después se hace reaccionar con una amina adecuada para proporcionar compuestos de fórmula **4-e** donde L es -NR³-. Luego, **4-e** se convierte en compuestos de Fórmula I usando los métodos mostrados anteriormente en el Esquema 1.

[0214] Cada uno de los intermedios en los esquemas anteriores puede aislarse y/o purificarse antes del siguiente paso, o usarse en el siguiente paso sin purificación y/o aislamiento. También se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de una serie de productos isoméricos, cualquiera de los cuales puede aislarse y purificarse utilizando técnicas convencionales.

EJEMPLOS

[0215] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, pueden considerarse modos específicos para su práctica.

Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Sentido
%	Por ciento
°C	Grados Celsius
A2B	Adenosina A2B receptor
Ac	Acetilo
ACN/CH ₃ CN/MeCN	Acetonitrilo
ADME	Absorción, distribución, metabolismo y excreción
AlMe ₃	Trimetilaluminio
APECED	Poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica
ASK	Apoptosis quinasa reguladora de señal
BAPN	Beta-aminopropionitrilo
BCNU	Carmustina

(Continuación)

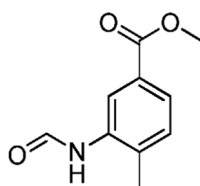
	Abreviatura	Sentido
5	bicarb	Bicarbonato
	br	Amplio
	BRD	Inhibidor de la proteína que contiene bromodominio
	BTK	Quinasa de tirosina de Bruton
10	BTK	Quinasa de tirosina de Bruton
	CAS	Servicio abstracto químico
	ADNccc	ADN circular covalentemente cerrado
	CCR	Receptor de quimiocinas C-C
15	CD	Cluster de diferenciación
	CHOP	Ciclofosfamida
	SNC	Sistema nervioso central
	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
20	CREST	Calcinosis, síndrome de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia
	CRISPR	Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas intercaladas regularmente
	CVP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisona
	d	Doblete
25	D	Deuterio
	D.T. PACE	Dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido
	D/d	Deuterio
	DABAL-Me3	Bis(trimetilaluminio)-DABCO® aducto
30	DABCO®	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octano
	DCE	Dicloroetano
	DCM/CH ₂ Cl ₂	Diclorometano/cloruro de metileno
	dd	Doblete de dobletes
35	DDR	Receptor del dominio de discoidina
	DIPEA/DIEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DMFO	Difluorometilornitina
40	DMPK	Metabolismo de fármacos y farmacocinética.
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DTIC	Dacarbazina
	CE50	La media concentración efectiva máxima
45	EDC	1-Etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida
	equiv/eq	Equivalentes
	Et	Etilo
	Et3N	Trietilamina
50	EtOAc/AcOEt	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	F	Fahrenheit
	Fab	Unión a antígeno a fragmento
55	FBS	Suero bovino fetal
	FCM	Fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona
	FCR	Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab
	FOLFIRI	Fluorouracilo, leucovorina e irinotecán
60	FR	Fludarabina, rituximab
	g	Gramos
	GITR	Proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides
	Gp	Glicoproteína
65	h/hr	Horas
	HATU	(1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato de 3-óxidos)
	HbcAg	Antígeno central de la hepatitis B
	HBsAg	Antígeno de superficie para la hepatitis B
60	HBV	Virus de la hepatitis B
	HBx	Proteína viral de hepatitis B
	HDAC	Histona desacetilasa
	hex	Hexanos
65	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	hiperCVAD	Ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina

(Continuación)

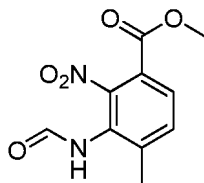
	Abreviatura	Sentido
	Hz	Hertz
5	ICE	Ifosfamida, carboplatino, etopósido
	ICOS	COEstimulador de células T inducibles
	IDH	Isocitrato deshidrogenasa
	IDO1	Indoleamina 2,3-dioxigenasa 1
	IL	Interleucina
10	INCB24360	Epacadostat
	IUPAC	Unión internacional de química pura aplicada
	J	Constante de acoplamiento (MHz)
	JAK	Quinasa de Janus
	Kg/kg	Kilogramo
15	LACA	1-Acetidina-2-ácido carboxílico
	LCMS/LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LET	Transferencia de energía lineal
	LOX	Proteína de oxidasa de lisilo
	LOXL	Proteína similar a lisilo oxidasa
20	M	multiplete
	m	molar
	M+	Pico de masa
	M+H	Pico de masa más hidrógeno
	MCP	Mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona
25	Me	Metilo
	mg	Miligramo
	MHz	Megahercio
	min/m	Minuto
	ARNmi	MicroARN
30	ml/mL	Mililitro
	mM	Milimolar
	MMF	Derivado de ester micofenolato mofetilo
	Mmol	Milimol
	MMP	Metaloproteasa de matriz
35	Mol	Mol
	MPA	Mofetilo de micofenolato
	SRA	Espectroscopía de masas
	MS	Esclerosis múltiple
	N	Normal
40	NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido en forma reducida
	NCINI	Inhibidores de la integrasa no catalíticos o alostéricos
	NCS	N-Clorosuccinimida
	ng	Nanogramos
	nM	NanoMolar
45	RMN	Resonancia magnética nuclear
	NOD	Proteína que contiene el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos
	NTCP	Polipéptido cotransportador de Na ⁺ -taurocolato
	PD	Muerte celular programada
50	PdCl ₂ (dppf)PdCl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II),
	(PPh ₃) ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	PD-L	Ligando de muerte programada
	PEG	Polietilenglicol
	PEI	Polietilenimina polimérica
	PET	Tomografía de emisión de positrones
55	Ph	Fenilo
	PI3K	Fosfoinositida 3-quinasa
	PKC	proteína quinasa C
	Prep	Preparativo
	q.s.	Cantidad suficiente para conseguir una función indicada
60	RA	Artritis reumatoide
	R-CHOP	Rituximab-CHOP (rituximab más CHOP)
	R-CVP	Rituximab-CVP (Rituximab más CVP)
	Rf	Factor de retención
	R-FCM	Rituximab más FCM
65	R-hyperCVAD	Rituximab-hyperCVAD

(Continuación)

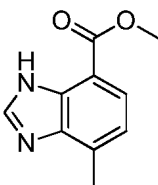
	Abreviatura	Sentido
5	R-ICE	Rituximab-ICE
	R-MCP	Rituximab-MCP
	RPM	Revoluciones por minuto
	rSIFN-co	Interferón súper compuesto recombinante
	RT/rt	Temperatura ambiente
10	s	Segundo
	s	Singlete
	SAHA	Vorinostat
	Sat.	Saturado
	SEM	2-(Trimetilsililo)etoximetilo
15	SERMs	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
	ARNsi	ARN interferentes cortos
	SIRP	Proteína reguladora de la señal
	SLE	Lupus eritematoso sistémico
	SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
20	SRA	Receptor A de scavenger
	Src	Quinasa de proteína de tirosina de protooncogén
	ARNssh	ARN de horquilla sintética corta
	STING	Secuencia hacia y dentro de gráficos
	SYK	Quinasa de tirosina de bazo
25	t	Triplete
	TALENs	Nucleasas efectoras del tipo activador de transcripción
	TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TCA	Ácido tricloroacético
	TEA	Trietilamina
30	temp.	Temperatura
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TIGITO	Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM
	TIM	Inmunoglobulina de células T y dominio de mucina
35	TKM-HBV	TKM-HepB
	Tlr	Moduladores del receptor tipo Toll
	TNF	Factor de necrosis tumoral
	TPL2	Serina/treonina quinasa
	Vac	Vacío
40	p/v	Peso/volumen
	p/p	Peso/peso
	YPEG-rhIFN α -2a	PEG-interferón α -2a
	YPEG-rhIFN α -2b	Ypeginterferón α -2b
	δ	Desplazamiento químico (ppm)
45	μ g	Microgramo
	μ L/ μ l	Microlitro
	μ M	Micromolar
	μ m	Micrómetro
	μ mol	Micromol

Ejemplo 1: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-4-metilo-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**[0216]**

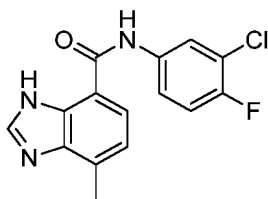
[0217] 3-Formamido-4-metilbenzoato de metilo. Una solución de metilo-3-amino-4-metilbenzoato (5,1 g, 31 mmol) en ácido fórmico (42 ml) se agitó a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. C₁₀H₁₁NO₃. 194,0 (M+1).



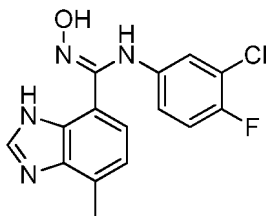
[0218] 3-Formamido-4-metilo-2-nitrobenzoato de metilo. Se añadió 3-formamido-4-metilbenzoato de metilo (5,3 g, 27 mmol) al ácido nítrico humeante a 0°C en porciones durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h adicional, y luego se añadió hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se purificó mediante gel de sílice para dar el producto deseado. C₁₀H₁₀N₂O₅. 239,0 (M+1).



[0219] 4-Metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de 3-formamido-4-metilo-2-nitrobenzoato de metilo (1,0 g, 4,2 mmol) y hierro (1,2 g, 21 mmol) en metanol (10 ml) y ácido acético (5 ml) se agitó a 70°C. por 3 horas. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió acetato de etilo y agua y la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. C₁₀H₁₀N₂O₂. 191,1 (M+1).



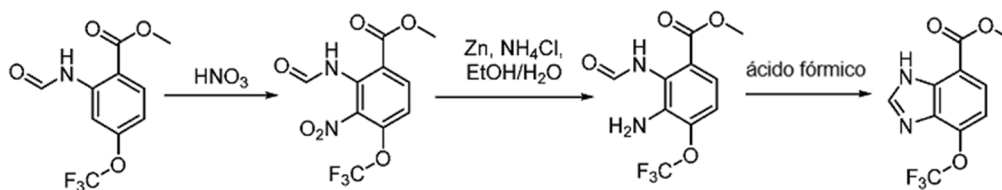
[0220] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilineína (253 mg, 1,74 mmol) de dicloroetano a 0°C bajo nitrógeno se le añadió trimetilaluminio (2 M en heptano, 1,74 mL, 3,47 mmol) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0°C y a esta solución se le añadió 4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (220 mg, 1,16 mmol). La solución se agitó a 85°C durante 6 horas y, luego, se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió acetato de etilo y ácido cítrico al 10% y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado. C₁₅H₁₁ClFN₃O. 304,4 (M+1).



[0221] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. Una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (154 mg, 0,507 mmol), pentacloruro de fósforo (158 mg, 0,761 mmol) en cloruro de fosforilo (1,5 ml) y 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se agitaron a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en etanol (1,5 ml) y a esta mezcla se le añadió 50% de hidroxilamina en agua (0,311 ml, 5,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. C₁₅H₁₂ClFN₄O. 319,1 (M+1).

Ejemplo 2: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

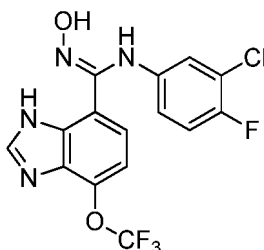
[0222]



[0223] Ácido nítrico (18 ml) se enfrió a -10°C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió 2-formamido-4-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (1,97 g, 7,0 mol) y la reacción se dejó agitar durante 4 h a -10°C . La reacción se inactivó lentamente con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml) y se concentraron *al vacío* para dar 2-formamido-3-nitro-4-(trifluorometoxi)benzoato de metilo como una mezcla de isómeros.

[0224] Se disolvió 2-formamido-3-nitro-4-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (2,2 g, 7,0 mmol) se disolvió en etanol (15 ml) y agua (5 ml). Se añadió cloruro de amonio (0,108 mol) en una porción y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió polvo de zinc (0,108 mol) en porciones durante 5 minutos y la reacción se dejó agitar 5 minutos después de completar la adición. Luego se eliminó el zinc por filtración al vacío y el filtrado se concentró *al vacío*. El crudo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para dar 3-amino-2-formamido-4-(trifluorometoxi)benzoato de metilo.

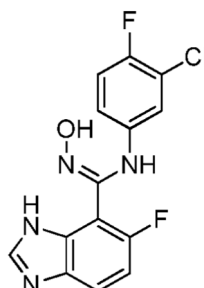
[0225] Se disolvió 3-amino-2-formamido-4-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (1,32 g, 5,0 mmol) se disolvió en ácido fórmico (15 ml) y se calentó a 80°C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *al vacío* y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (4x5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x15 ml) y se concentraron *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo.



[0226] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. El Ejemplo 2 se realizó de forma análoga al Ejemplo 10 usando 4-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_2$. 389,0/391,1 (M+1).

Ejemplo 3: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

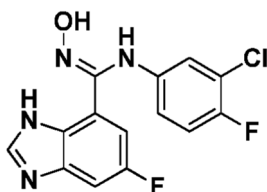
[0227]



[0228] El Ejemplo 3 (N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida) se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando ácido 6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$. 323,1/325,0 (M+1).

Ejemplo 4: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

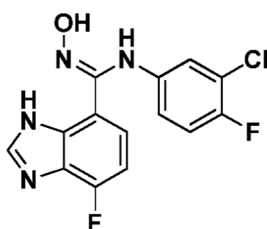
[0229]



[0230] El Ejemplo 4 se realizó de forma análoga al Ejemplo 59 utilizando 5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico. $C_{14}H_9ClF_2N_4O$. 323,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,87 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H)

Ejemplo 5: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

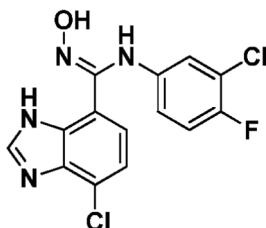
[0231]



[0232] El Ejemplo 5 se realizó de forma análoga al Ejemplo 59 utilizando 4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico. $C_{14}H_9ClF_2N_4O$. 323,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 6: 4-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

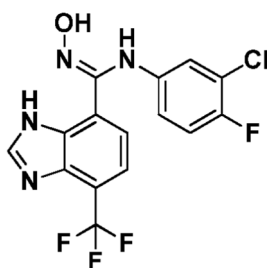
[0233]



[0234] El Ejemplo 6 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando 4-cloro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico. $C_{14}H_9Cl_2FN_4O$. 339,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 7: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-4-(trifluorometilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0235]

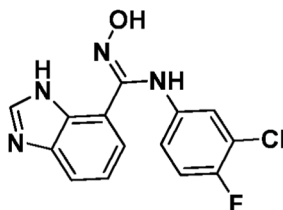


[0236] El Ejemplo 7 se hizo de forma análoga a Ejemplo 59 utilizando 4-(trifluorometilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico. $C_{15}H_9ClF_4N_4O$. 373,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz,

DMSO d_6) δ 10,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,46 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H).

Ejemplo 8: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

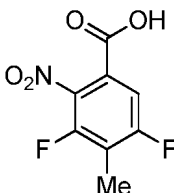
[0237]



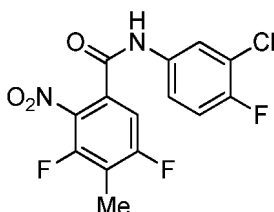
[0238] El Ejemplo 8 se realizó de forma análoga al Ejemplo 59 usando 1*H*-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de ácido 1Himidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico. $C_{14}H_{10}ClFN_4O$. 305,1 ($M+1$).

Ejemplo 9: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-*N'*-hidroxi-7-metilo-3*H*-benzimidazol-4-carboximidamida

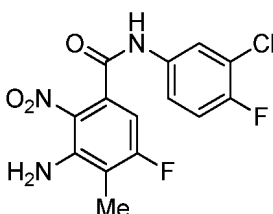
[0239]



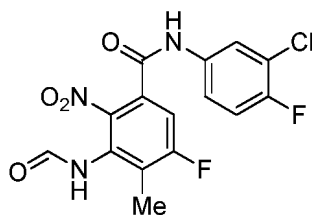
[0240] 3,5-Difluoro-4-metilo-2-ácido nitrobenzoico. A una solución de ácido nítrico concentrado (65% en agua, 7,5 ml) y ácido sulfúrico (15 ml) a 0°C se le añadió 3,5-difluoro-4-ácido metilbenzoico (5,0 g, 29 mmol) en porciones en 1 h. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado (6,3 g). $C_8H_5F_2NO_4$. 217,9 ($M+1$).



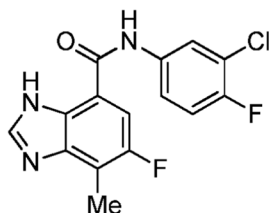
[0241] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3,5-difluoro-4-metilo-2-nitrobenzamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (670 mg, 4,6 mmol), 3,5-difluoro-4-metilo-2-ácido nitrobenzoico (1,0 g, 4,6 mmol) y trietilamina (1,9 ml, 14 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0°C se añadió cloruro de fosforilo (0,64 ml, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se adsorbieron sobre sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (1,6 g). $C_{14}H_8ClF_3N_2O_3$. 345,0 ($M+1$).



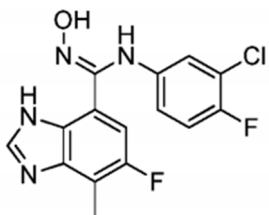
[0242] 3-Amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metilo-2-nitrobenzamida. Se agitó una solución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3,5-difluoro-4-metilo-2-nitrobenzamida (674 mg, 1,96 mmol) e hidróxido de amonio acuoso al 28% en etanol (2 ml) a 80°C durante 18 h. A esta solución se le añadió agua y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado (583 mg). $C_{14}H_{10}ClF_2N_3O_3$. 364,0 ($M + 23$).



[0243] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-3-formamido-4-metilo-2-nitrobenzamida. Una mezcla de anhídrido acético (0,4 ml, 4,3 mmol) en ácido fórmico (4 ml) se agitó durante 5 minutos. A esta solución se le añadió 3-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metilo-2-nitrobenzamida (583 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se vertió en agua fría y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado (562 mg). $C_{15}H_{10}ClF_2N_3O_4$. 370,0 (M+1).



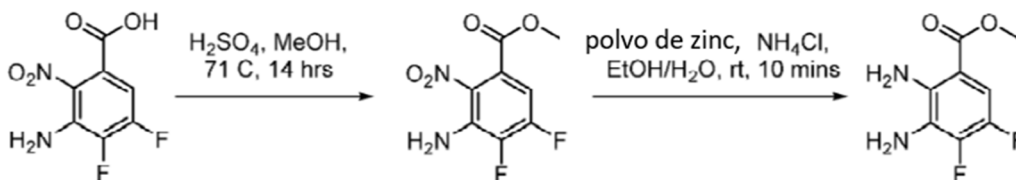
[0244] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-3-formamido-4-metilo-2-nitrobenzamida en lugar de 3-formamido-4-metilo-2-nitrobenzoato de metilo. $C_{15}H_{10}ClF_2N_3O$. 322,2 (M+1).



[0245] Se preparó N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-7-metilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida de forma análoga al Ejemplo 1 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{15}H_{11}ClF_2N_4O$. 337,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,01 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 1,6 Hz, 3H).

Ejemplo 10: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

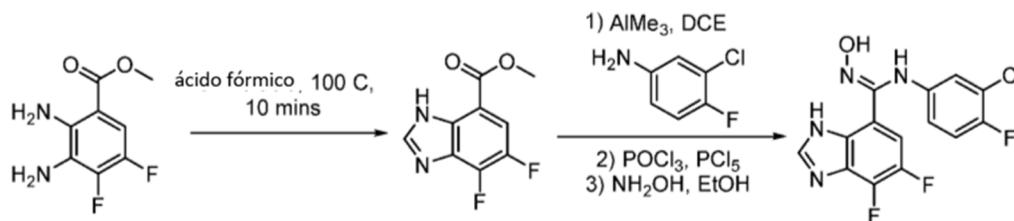
[0246]



[0247] 3-amino-4,5-difluoro-2-nitrobenzoato de metilo. Se disolvió ácido 5-difluoro-2-nitrobenzoico (15 g, 68,8 mmol) en metanol (200 ml) y se añadió ácido sulfúrico (20 ml) gota a gota a la solución durante 5 minutos. Se unió un fusionador de reflujo y la reacción se calentó a 71°C durante la noche. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró *al vacío* hasta aproximadamente 50 ml de disolvente. La reacción se neutralizó a pH = 7 con carbonato de potasio saturado y luego se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 60 ml) y se concentraron *a vacío* para dar 3-amino-4,5-difluoro-2-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

[0248] Se disolvió 3-amino-4,5-difluoro-2-nitrobenzoato (14,5 g, 62 mmol) en etanol (150 ml) y agua (50 ml). Se añadió cloruro de amonio (0,934 mol) en una porción y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió polvo de zinc (0,934 mol) en porciones durante 5 minutos y la reacción se dejó agitar 5 minutos después de completar la adición. Luego se eliminó el zinc por filtración *al vacío* y el filtrado se concentró *al vacío*. El crudo se disolvió en agua (60 ml) y

se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para dar 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo como un polvo marrón.

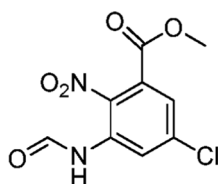


[0249] Se disolvió 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (60 mg, 0,30 mmol) en ácido fórmico (2 ml) y se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 10 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en sat. bicarbonato de sodio (2 ml) y extraído con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 5 ml) y se concentraron *al vacío* para dar 4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo como un sólido marrón que se usó sin purificación adicional.

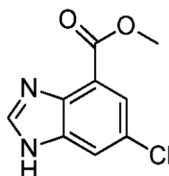
[0250] Se disolvió metilo 4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (12 mg, 0,056 mmol) en DCE (1 ml) bajo una atmósfera inerte. Se añadió trimetilaluminio (0,085 ml, 2,0 M en tolueno) gota a gota a la reacción seguido de 3-cloro-4-fluoroanilina (0,085 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera inerte. La reacción fue apagada con sat. bicarbonato de sodio (3 ml) y extraído con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 4 ml) y se concentraron *al vacío* para dar N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida que se usó directamente En la próxima reacción. El material bruto se disolvió en POCl₃ (2 ml) y se añadió PCl₅ (0,083 mmol). La reacción se calentó a 85°C en un tubo sellado durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en una solución premezclada de etanol (2 ml) e hidroxilamina (0,55 mmol, 50% en agua) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida como un sólido blanco. C₁₄H₈ClF₃N₄O. 341,1/343,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H).

Ejemplo 11: 6-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

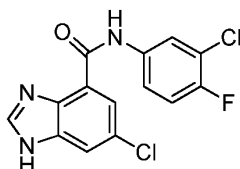
[0251]



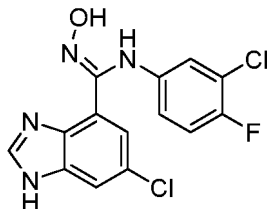
[0252] 5-cloro-3-formamido de metilo Se preparó 2-nitrobenzoato de forma análoga al Ejemplo 1 usando 3-amino-5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo en lugar de 3-amino-4-metilbenzoato de metilo. C₉H₇ClN₂O₅. 281,1 (M + 23).



[0253] Se preparó 6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo de forma análoga al Ejemplo 1 usando 5-cloro-3-formamido-2-nitrobenzoato de metilo en lugar de 3-formamido-4-metilo- metilo. 2-nitrobenzoato. C₉H₇ClN₂O₂. 211,2 (M+1).



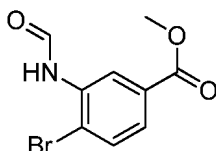
[0254] 6-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 1 usando 6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. $C_{14}H_8Cl_2FN_3O$. 324,2 (M+1).



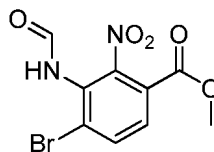
[0255] Se preparó 6-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida de forma análoga al Ejemplo 1 usando 6-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-metilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{14}H_8Cl_2FN_4O$. 339,0 (M+1).

Ejemplo 12: 4-Bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

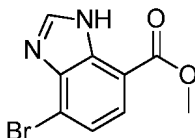
[0256]



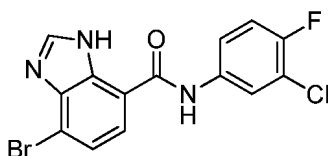
[0257] Se disolvió 4-bromo-3-formamidobenzoate se preparó de manera análoga al Ejemplo 9, usando 3-amino-4-bromobenzoato de metilo en lugar de 3-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metilo-2-nitrobenzamida. $C_9H_8BrNO_3$. 279,9/281,9 [M+23]⁺.



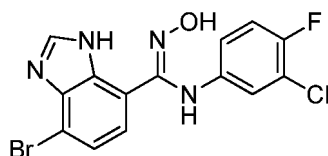
[0258] 4-bromo-3-formamido-2-nitrobenzoato de metilo. Al ácido nítrico fumante (14 ml) a -10°C se le añadió 4-bromo-3-formamidobenzoato de metilo (5,1 g, 20 mmol), en porciones durante 90 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se vertió sobre hielo y se dejó agitar y calentar hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. El sólido se aisló por filtración y la almohadilla del filtro se lavó con agua. El sólido se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir una mezcla del producto deseado y su regioisómero (3,5 g). $C_9H_7BrN_2O_5$. 324,9/326,9 [M+23]⁺.



[0259] Se preparó 4-bromo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo de forma análoga al Ejemplo 1, usando metilo 4-bromo-3-formamido-2-nitrobenzoato en lugar de metilo 3-formamido-4-metilo-2-nitrobenzoato. $C_9H_7BrN_2O_2$. 254,9/256,9 [M+1]⁺.



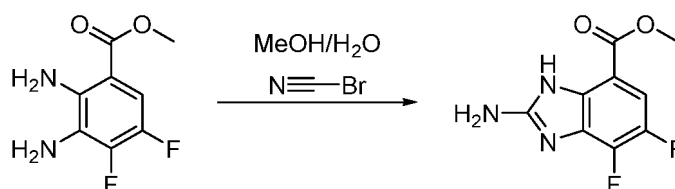
[0260] 4-bromo-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó análogamente al Ejemplo 1, usando 4-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato en lugar de metilo 4-metilo-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. $C_{14}H_8BrClFN_3O$. 368,0/369,9 $[M+1]^+$.



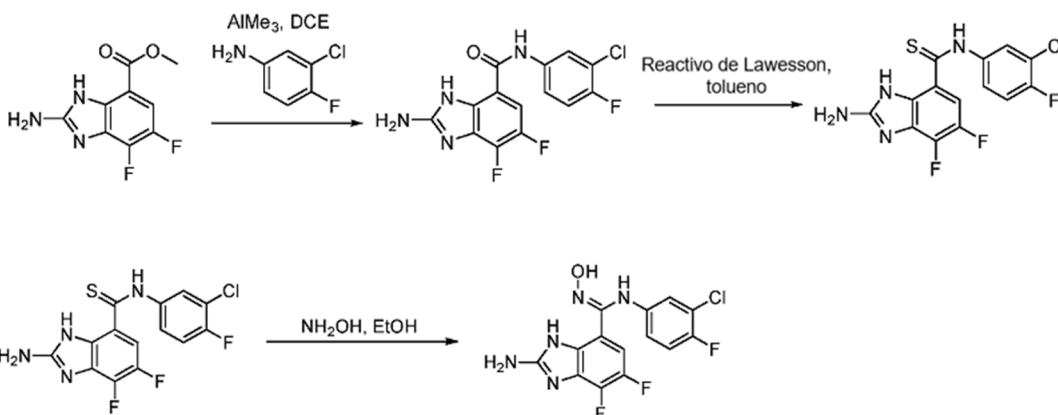
[0261] 4-bromo-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se preparó análogamente al Ejemplo 1, usando 4-bromo-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-metilo-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{14}H_9BrClFN_4O$. 382,9/384,9 $[M+1]^+$.

Ejemplo 13: 2-Amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0262]



[0263] Metilo 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato (0,5 g, 2,0 mmol) se disolvió en metanol (7,0 ml) y agua (2,50 ml). Se añadió bromuro de cianógeno (3,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en un tubo sellado durante 45 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (4 ml) y EtOAc (4 ml). La capa de agua se aisló y se neutralizó a pH = 8 con sat. carbonato de sodio. La capa acuosa neutralizada se extrajo con EtOAc (3x4 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para dar 2-amino-4,5-difluoro-1*H* metilo. benzo[d]imidazol-7-carboxilato como un sólido marrón.



[0264] Metilo 2-amino-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (75 mg, 0,33 mmol) se disolvió en DCE (4 ml) en atmósfera inerte y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota trimetilaluminio (1,2 ml, hexanos 2 M) seguido de 3-cloro-4-fluoroanilina (1,0 mmol) y la reacción se calentó luego a 70°C durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato. La reacción se extrajo con EtOAc (3x3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x6 ml) y se concentraron *al vacío*. El material crudo se secó cargado sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hex) para dar 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida como un polvo blanco.

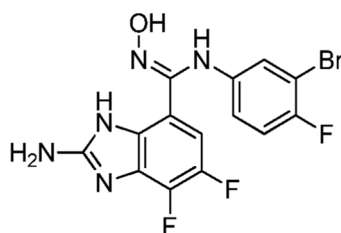
[0265] 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (20 mg, 0,0587 mmol) y reactivo de Lawesson (0,176 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml) y se calentó a 90°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los precipitados se eliminaron por filtración *al vacío* y el filtrado se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hex) para dar 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-

difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida como aceite amarillo.

[0266] Se disolvió 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida (20 mg, 0,0561 mmol) en etanol (2 ml) e hidroxilamina (50% en solución acuosa, 0,561 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró *al vacío* y purificado por HPLC de fase inversa para dar 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida como un blanco sólido. C₁₄H₉ClF₃N₅O. 356,0/357,9 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,27 (dd, *J* = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H).

Ejemplo 14: 2-Amino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

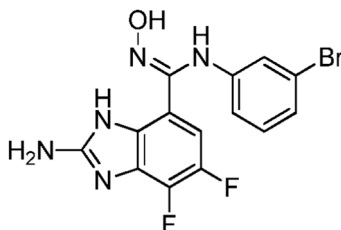
[0267]



[0268] Ejemplo 14 se realizó de manera análoga al Ejemplo 13 usando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. C₁₄H₉BrF₃N₅O. 400,0/402,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 6,1, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,61 - 6,51 (m, 1H).

Ejemplo 15: 2-Amino-N-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

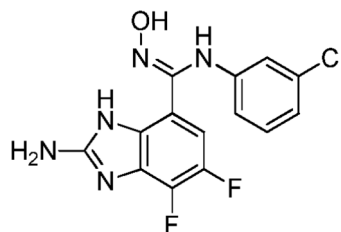
[0269]



[0270] Ejemplo 15 se hizo de forma análoga a Ejemplo 13 usando 3-bromoanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. C₁₂H₁₀BrF₂N₅O. 382,0/384,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,11-6,96 (m, 4H), 6,69 - 6,63 (m, 1H).

Ejemplo 16: 2-amino-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

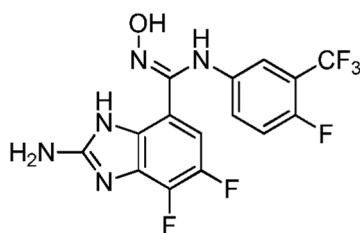
[0271]



[0272] El Ejemplo 16 se preparó de manera análoga al Ejemplo 13 usando 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. C₁₄H₁₀ClF₂N₅O. 338,0/340,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,69-8,59 (m, 2H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,39 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H)

Ejemplo 17: 2-Amino-4,5-difluoro-N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-Carboximidamida

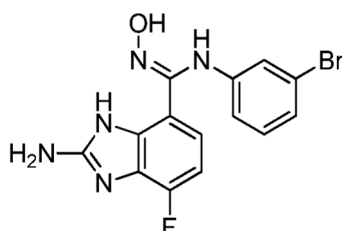
[0273]



[0274] El Ejemplo 17 se realizó de manera análoga al Ejemplo 13 usando 4-fluoro-3-(trifluorometilo)anilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{15}H_9F_6N_5O$. 390,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 3H), 6,83 (dt, J = 7,9, 3,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 18: 2-Amino-*N*-(3-bromofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

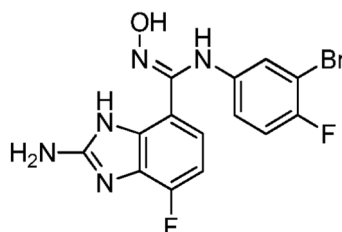
[0275]



[0276] El Ejemplo 18 se preparó de manera análoga al Ejemplo 15 usando 2-amino-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-amino-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. $C_{14}H_{11}BrFN_5O$. 364,0/366,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,16 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,09 - 6,92 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 19: 2-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

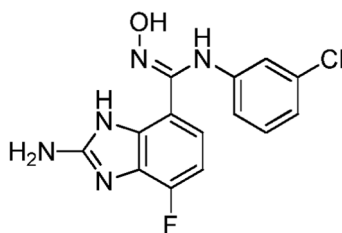
[0277]



[0278] El Ejemplo 19 se realizó de manera análoga al Ejemplo 14 usando 2-amino-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-amino-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. $C_{14}H_{10}BrF_2N_5O$. 382,0/384,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,15 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (dt, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 20: 2-Amino-*N*-(3-clorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0279]

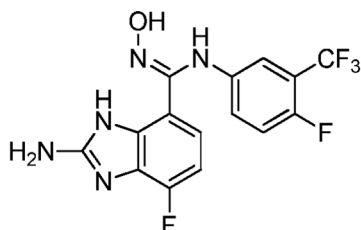


[0280] Ejemplo 20 se hizo de forma análoga al Ejemplo 16 usando 2-amino-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-amino-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. $C_{14}H_{11}ClFN_5O$. 320,1/322,1

(M+1). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,16 (dd, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,89 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,64 - 6,58 (m, 1H).

Ejemplo 21: 2-Amino-4-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

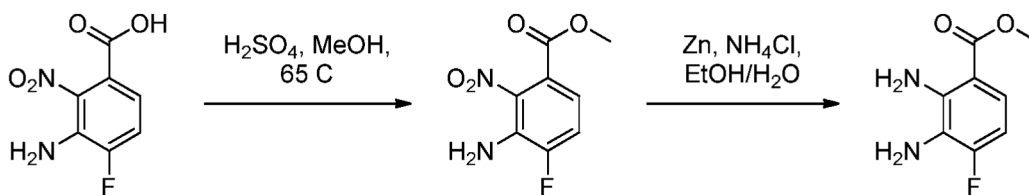
[0281]



[0282] Ejemplo 21 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 17 usando 2-amino-4-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-amino-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$. 372,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,24 - 7,05 (m, 4H), 6,83 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 1H).

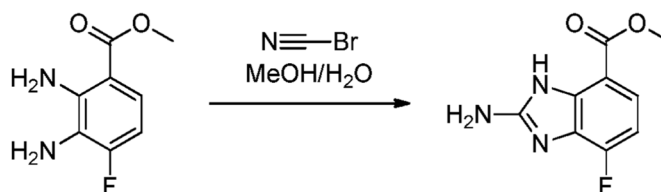
Ejemplo 22: 2-Amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0283]



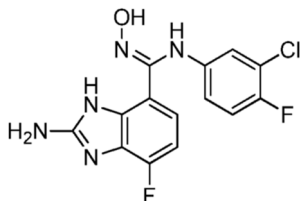
[0284] 3-Amino-4-fluoro-2-ácido nitrobenzoico (5 g, 25 mmol) se disolvió en metanol (120 ml) y se añadió ácido sulfúrico (2,5 ml) gota a gota a la solución durante 5 minutos. Se unió un fusionador de reflujo y la reacción se calentó a 71°C durante la noche. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró *al vacío* hasta aproximadamente 50 ml de disolvente. La reacción se neutralizó a pH = 7 con carbonato de potasio saturado y luego se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 60 ml) y se concentraron *al vacío* para dar 3-amino-4-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

[0285] 3-Amino-4-fluoro-2-nitrobenzoato (2,32 g, 11,0 mmol) se disolvió en etanol (100 ml) y agua (35 ml). Se añadió cloruro de amonio (0,163 mol) en una porción y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. Se añadió polvo de zinc (0,163 mol) en porciones durante 5 minutos y la reacción se dejó agitar 5 minutos después de completar la adición. Luego se eliminó el zinc por filtración *al vacío* y el filtrado se concentró *al vacío*. El crudo se disolvió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para dar 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo como un polvo marrón.



[0286] 2,3-Diamino-4-fluorobenzoato de metilo (0,1 g, 0,54 mmol) se disolvió en metanol (2,0 ml) y agua (1,0 ml). Se añadió bromuro de cianógeno (0,54 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en un tubo sellado durante 45 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (4 ml) y EtOAc (4 ml). La capa de agua se aisló y se neutralizó a pH = 8 con sat. carbonato de sodio. La capa acuosa neutralizada se extrajo con EtOAc (3x4 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron

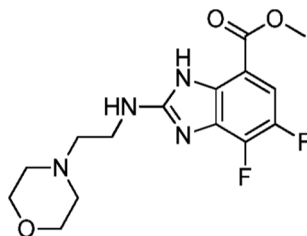
a vacío para dar 2-amino-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo como un sólido marrón.



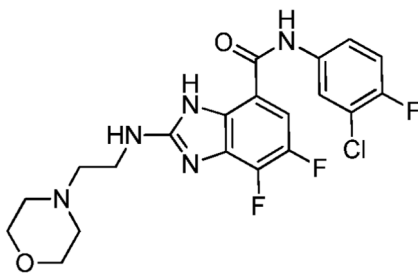
[0287] El Ejemplo 22 se hizo de forma análoga al Ejemplo 13 (usando metilo 2-amino-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-amino-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. $C_{14}H_{10}ClF_2N_5O$. 338,1/339,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,14 (dd, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 7,00 (dt, $J = 23,9, 9,2$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 6,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,64 (dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 23: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

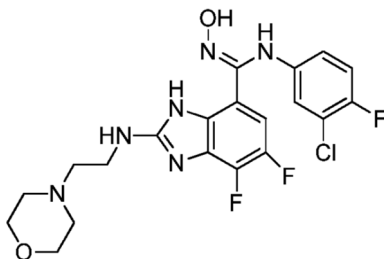
[0288]



[0289] 4,5-difluoro-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (50 mg, 0,25 mmol) disuelto en THF (3 ml), a la solución se le añadió 4-(2-isotiocianatoetilo)morfolina (0,43 g, 0,002 mmol) y trietilamina (0,36 g, 0,003 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche, luego se añadió a la mezcla de reacción 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-hidrocloruro de etilcarbodiimida (0,47 g, 0,002 mol), calentado a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se evaporó la capa orgánica y el residuo se purificó con cromatografía en columna Combi-flash para dar 84 mg del producto deseado. $C_{15}H_{18}F_2N_4O_3$. 341,2 (M+1).



[0290] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. 3-cloro-4-fluoroanilina disuelta (12,8 mg, 0,088 mmol) en dicloroetano (2 ml), a la solución se le añadió trimetilamina (0,088 ml, 2 M en tolueno) y trietilamina (0,36 g, 0,003 mol). Luego a la mezcla de reacción se añadió 4,5-difluoro-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (20 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, la capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó con cromatografía en columna Combi-flash para dar 27 mg del producto deseado. $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O_2$. 454,4 (M+1).

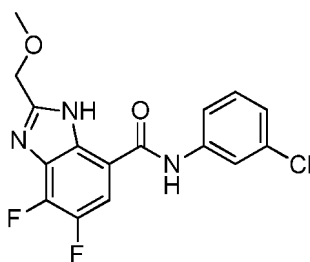


[0291] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-

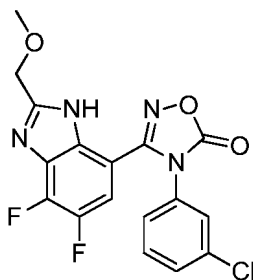
carboximidamida. El Ejemplo 23 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando el Procedimiento General para la formación de hidroxiamidina. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_2$. 469,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,01 - 6,85 (m, 3H), 6,67 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 6H).

5 **Ejemplo 24:** *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

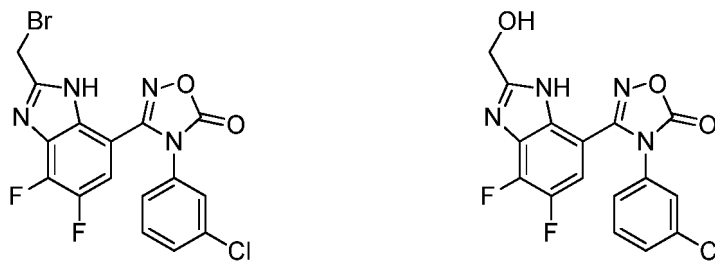
[0292]



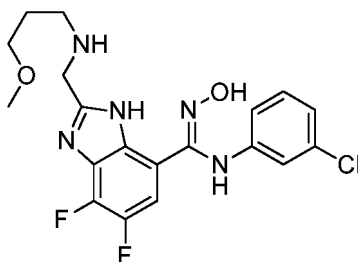
20 **[0293]** *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 45, usando 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{16}H_{12}ClN_3O_2$. 352,1 [$M+1$] $^+$.



35 **[0294]** 4-(3-clorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona se preparó análogamente al Ejemplo 45, usando *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{17}H_{11}ClF_2N_4O_3$. 393,0 [$M+1$] $^+$.



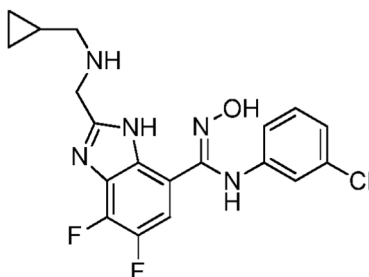
50 **[0295]** 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 4-(3-clorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona se prepararon de manera análoga al Ejemplo 45, usando 4-(3-clorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona en lugar de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona. $C_{16}H_8BrClF_2N_4O_2$. 440,9/442,9 [$M+1$] $^+$. $C_{16}H_9ClF_2N_4O_3$. 379,0 [$M+1$] $^+$.



[0296] *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. Ejemplo 24 se preparó análogamente al Ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona. C₁₉H₂₀ClF₂N₅O₂. 424,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 25: *N*-(3-clorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

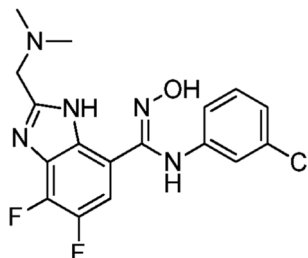
[0297]



[0298] El Ejemplo 25 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y ciclopropilmetanamina en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. C₁₉H₁₈ClF₂N₅O. 406,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 26: *N*-(3-Clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

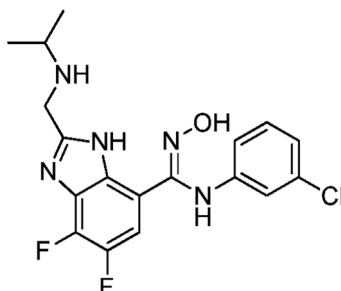
[0299]



[0300] El Ejemplo 26 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y dimetilamina en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. C₁₇H₁₆ClF₂N₅O. 380,1 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (br s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 10,27 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,85 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,85 (s, 6H).

Ejemplo 27: *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0301]

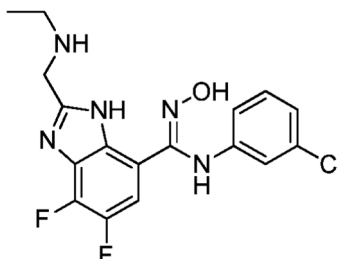


[0302] El Ejemplo 27 se preparó de forma análoga al ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-

benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona e isopropilamina en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{18}H_{18}ClF_2N_5O$. 394,1 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (br s, 1H), 11,03 (br s, 1H), 9,27 (br s, 3H), 8,85 (s, 1H), 7,31 a 7,20 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 3,54 - 3,35 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ejemplo 28: *N*-(3-clorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

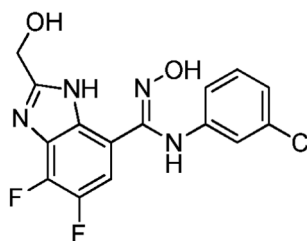
[0303]



[0304] El Ejemplo 28 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y etilamina en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{17}H_{16}ClF_2N_5O$. 380,1 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,87 (br s, 1H), 11,01 (br s, 1H), 9,27 (br s, 2H), 8,85 (s, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,52 - 6,45 (m, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 3,17 - 2,98 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 29: *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

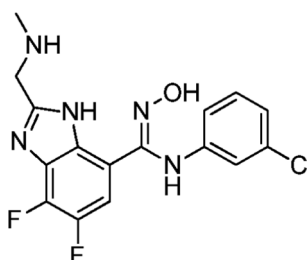
[0305]



[0306] El Ejemplo 29 se preparó análogamente al Ejemplo 46, usando 4-(3-clorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona en lugar de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona. $C_{15}H_{11}ClF_2N_4O_2$. 353,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,53 - 6,47 (m, 1H), 4,67 (s, 2H).

Ejemplo 30: *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0307]

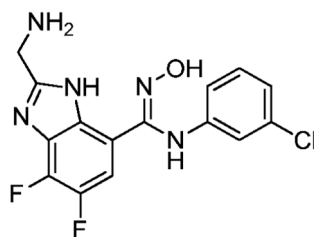


[0308] El Ejemplo 30 se preparó de forma análoga al ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-

benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y metilamina en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{16}H_{14}ClF_2N_5O$. 366,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,86 (br s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 9,24 (br s, 2H), 8,84 (s, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,45 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 3H).

Ejemplo 31: 2-(Aminometilo)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

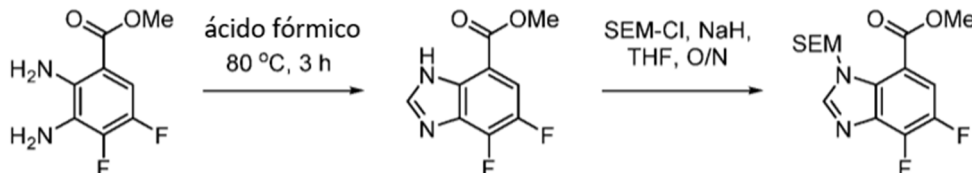
[0309]



[0310] El Ejemplo 31 se preparó análogamente al Ejemplo 45, usando 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y amoníaco (solución 0,5 M en dioxano) en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{15}H_{12}ClF_2N_5O$. 352,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,77 (br s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (br s, 3H), 7,21 (dd, $J = 12,0, 6,9$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H).

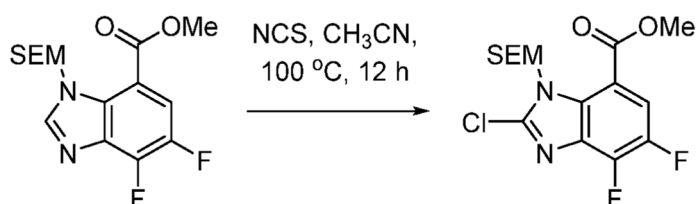
Ejemplo 32: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-morfolino-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0311]



[0312] 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol, 1 equiv.) se disolvió en ácido fórmico (120 ml) y se agitó a 80°C durante 3 h. Posteriormente se eliminó el ácido fórmico *al vacío* y se obtuvo 4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo como un sólido marrón. $C_9H_6F_2N_2O_2$, 213,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,43 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 11,5, 7,2$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $DMSO-d_6$) δ -146,16 (dd, $J = 21,8, 7,2$ Hz, 1F), -149,09 (dd, $J = 21,8, 11,6$ Hz, 1F).

[0313] A una suspensión de 4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (6,0 g, 28 mmol, 1 equiv) en THF (60 ml) se añadió una dispersión al 60% en peso de NaH (1,7 g, 42 mmol, 1,5 equiv) en tres porciones. Una vez que cesó la evolución de gas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió SEM-Cl (6,0 ml, 34 mmol, 1,2 equiv.). El baño de hielo se retiró posteriormente con y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de inactivarse con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los combinados capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El producto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía (0-5% de MeOH/ CH_2Cl_2 más de 20 minutos). El 4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un sólido amarillo. $C_{15}H_{20}F_2N_2O_3Si$, 342,9 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 11,5, 7,5$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,64-3,45 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 2H), -0,04 (d, $J = 0,6$ Hz, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -144,34 (m, 1F), -150,20 (m, 1F).

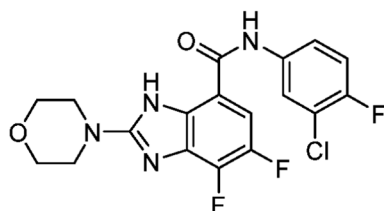


[0314] A una solución de metilo 4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (2,2 g,

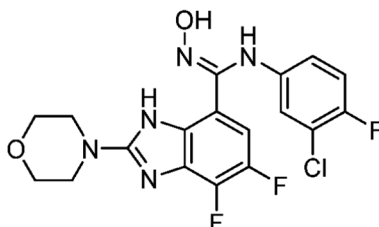
6 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (46,2 ml) se añadió NCS (1,29 g, 10 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en un recipiente sellado durante 12 h. El acetonitrilo se elimina posteriormente *al vacío* y el producto bruto se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (0-5% de MeOH/CH₂Cl₂ más de 20 minutos). Se obtuvo 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo cristalino. C₁₅H₁₉ClF₂N₂O₃Si, 376,9/378,9 (M+1).



[0315] A una solución de 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (0,29 g, 0,46 mmol, 1 equiv) en DMSO (2 ml) se añadió morfolina (0,14 ml, 1,6 mmol, 3,5 equiv). La reacción se agitó a 60°C durante 3 h antes de diluirse con DMF/H₂O y se purificó por HPLC de fase inversa (10-90% CH₃CN/H₂O más de 20 minutos). La sal TFA de 4,5-difluoro-2-morfolino-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se obtuvo como un sólido blanco. C₁₉H₂₇F₂N₃O₄Si, 428,1 (M+1).



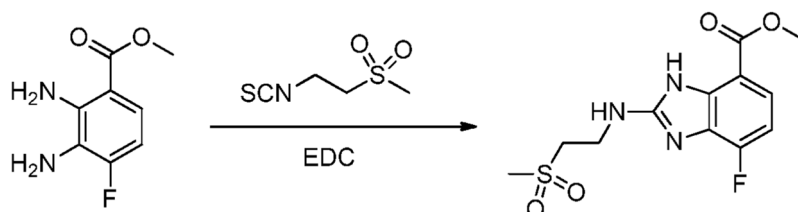
[0316] Se preparó N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 13 usando 4,5-difluoro-2-morfolino-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo y 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 2-amino-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. C₁₈H₁₄ClF₃N₄O₂, 411,1/413,0 (M+1).



[0317] El Ejemplo 32 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. C₁₈H₁₅ClF₃N₅O₂. 426,1/428,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (br. s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 12,1, 6,9 Hz, 1H), 6,51 (ddd, *J* = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 4H), 3,53 - 3,44 (m, 4H).

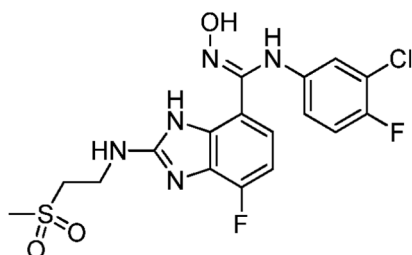
Ejemplo 33: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0318]



[0319] Se disolvieron 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,814 mmol) y 1-isotiocianato-2-

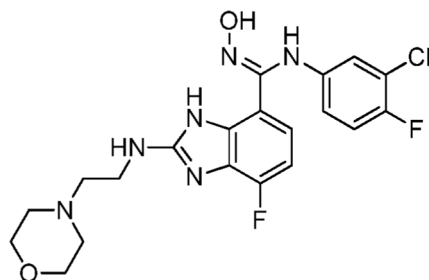
(metilsulfonilo)etano (5,0 mmol) en THF (4,5 ml) y trietilamina (7,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida (5,0 mmol) y la reacción se dejó calentar a reflujo durante 1 h adicional. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 4 ml), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 4-fluoro-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato.



[0320] El Ejemplo 33 se preparó de manera análoga al Ejemplo 22 usando 4-fluoro-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-amino-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. $C_{17}H_{16}ClF_2N_5O_3S$. 444,1/446,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,89 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H).

Ejemplo 34: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

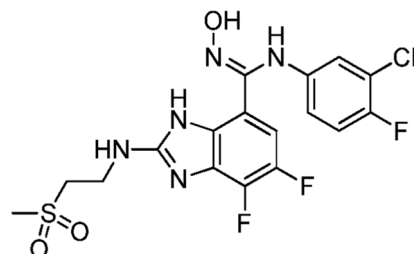
[0321]



[0322] El Ejemplo 34 se preparó de manera análoga al Ejemplo 33 usando 4-(2-isotiocianatoetilo)morfolina en lugar de 1-isotiocianato-2-(metilsulfonilo)etano.

Ejemplo 35: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

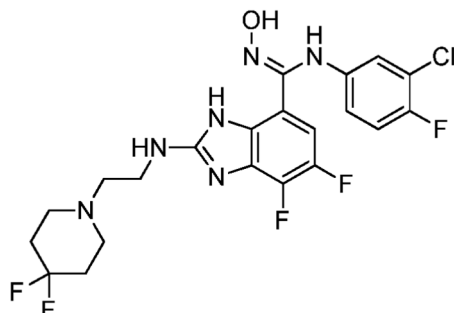
[0323]



[0324] Ejemplo 35 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 39 usando 2-(metilsulfonilo)etanamina en lugar de N^1,N^1 -dimetilpropano-1,3-diamina con una adición de trietilamina (1,2 eq) en el reacción de ciclación $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O_3S$. 462,1/464,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,94 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 6,55 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 36: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

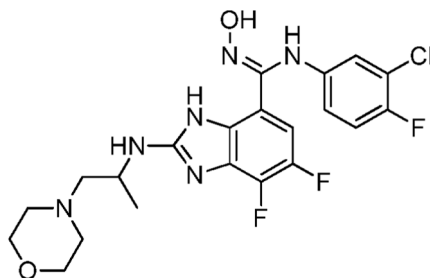
[0325]



[0326] El Ejemplo 36 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 39 usando 2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etanamina en lugar de *N*¹,*N*¹-dimetilpropano-1,3-diamina C₂₁H₂₀ClF₅N₆O. 503,2/505/2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (ddd, *J* = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,41 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,34 (dt, *J* = 13,6, 7,8 Hz, 4H).

Ejemplo 37: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-morfolinopropan-2-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

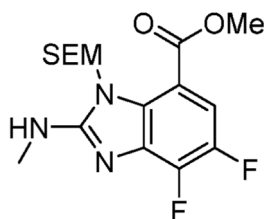
[0327]



[0328] Ejemplo 37 se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando 1-morfolinopropan-2-amina en lugar de *N*¹,*N*¹-dimetilpropano-1,3-diamina. C₂₁H₂₂ClF₃N₆O₂. 483,1/485,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 12,3, 7,1 Hz, 1H), 6,58 - 6,49 (m, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

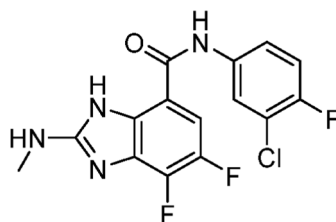
Ejemplo 38: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0329]

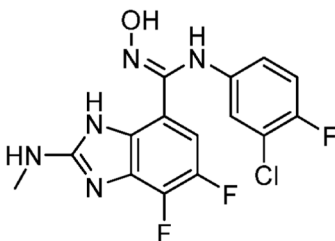


[0330] A una solución de metilo 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (0,16 g, 0,43 mmol, 1 equiv) en DMSO (1 ml) se añadió una solución 2 M de metilamina en metanol (0,76 ml, 1,51 mmol, 3,5 equiv) y trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmol, 1 equiv). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h antes de diluirse con agua y extraerse con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-3% de MeOH/CH₂Cl₂). Se obtuvo 4,5-difluoro-2-(metilamino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo como un aceite

amarillo. $C_{16}H_{23}F_2N_3O_3Si$. 372,05 (M+1).



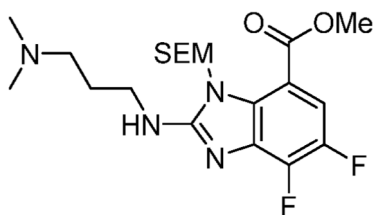
[0331] Se preparó N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 13 usando metilo 4,5-difluoro-2-(metilamino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato y 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de metilo 2-amino-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato y agitación durante la noche a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10-90% CH_3CN/H_2O más de 20 minutos) y la sal de TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-Se aisló (metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida como un sólido blanco. $C_{15}H_{10}ClF_3N_4O$. 355,06/356,98 (M+1).



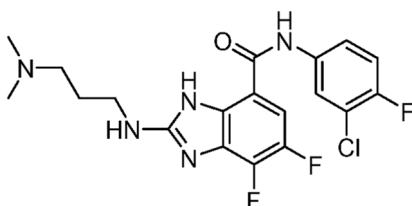
[0332] El Ejemplo 38 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. $C_{15}H_{11}ClF_3N_5O$. 370,05/371,98 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 3,7 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -73,7, -126,8, -147,4, -155,1 (sal de TFA).

Ejemplo 39: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

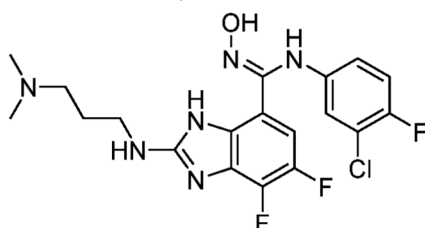
[0333]



[0334] A una solución de metilo 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (0,25 g, 0,66 mmol, 1 equiv) en DMSO (1,25 ml) se añadió N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (0,10 ml, 0,81 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó a 60°C durante 6 horas antes de ser diluida con DMF/agua y se purificó por HPLC de fase inversa (10-90% CH_3CN/H_2O más de 15 minutos). La sal de TFA de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se obtuvo como un aceite amarillo. $C_{20}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 443,18 (M+1).



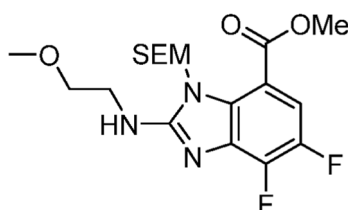
[0335] A una solución de metilo 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (sal de TFA, 159 mg, 0,36 mmol, 1 equiv) y 3-cloro-4-fluoroanilina (209 mg, 1 mmol, 4 equiv) en DCE (7,5 ml) se añadió una solución 2 M de AlMe₃ en tolueno (1,26 mL, 3 mmol, 7 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche antes de inactivar con 2 M NaOH acuoso y extraer con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió. La desprotección de SEM se agitó durante la noche antes de concentrarse *al vacío*. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10-90% CH₃CN/H₂O más de 15 minutos). Se obtuvo la sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]-imidazol-7-carboxamida como un sólido blanquecino. C₁₉H₁₉ClF₃N₅O. 426,18/428,13 (M+1).



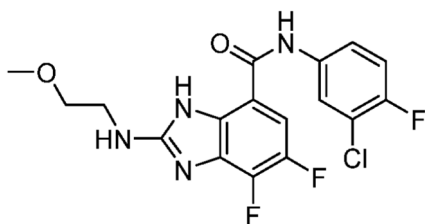
[0336] El Ejemplo 39 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoroN'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. C₁₉H₂₀ClF₃N₆O. 441,12/443,09 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 1,93 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,7, -127,1, -149,4, -156,5.

Ejemplo 40: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

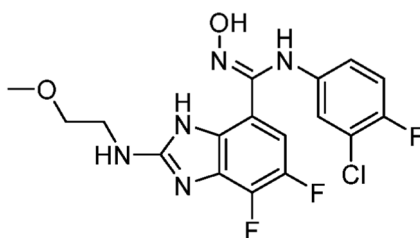
[0337]



[0338] 4,5-difluoro-2-((2-metoxietilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-metoxietanamina y trietilamina (1 equiv) en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de metilo 4,5-difluoro-2-((2-metoxietilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. C₁₈H₂₇F₂N₃O₄Si. 416,09/417,07 (M+1).



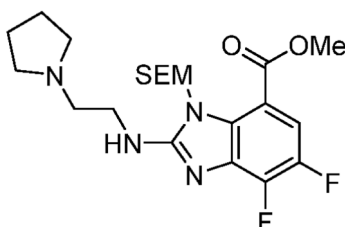
[0339] Se preparó N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 39 usando metilo 4,5-difluoro-2-((2-metoxietilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. C₁₇H₁₄ClF₃N₄O₂. 399,09/401,02 (M+1).



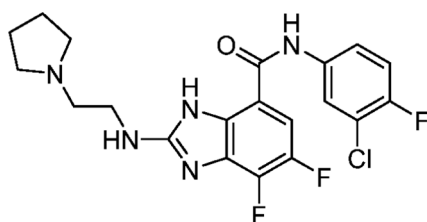
[0340] El Ejemplo 40 se realizó de forma análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O_2$. 414,09/416,01 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 12,1, 7,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,18 (6F), -126,96 (1F), -147,44 (1F), -155,18 (1F).

Ejemplo 41: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

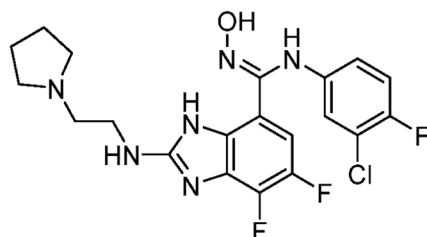
[0341]



[0342] 4,5-difluoro-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 39 usando 2-etanamina (pirrolidina-1-ilo) en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de metilo 4,5-difluoro-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 455,21 (M+1).



[0343] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 39 usando metilo 4,5-difluoro-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O$. 438,21/440,12 (M+1).

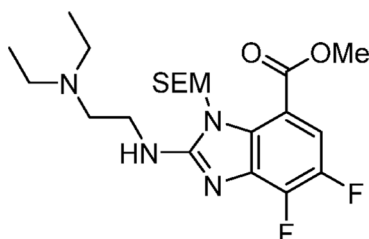


[0344] El Ejemplo 41 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$.

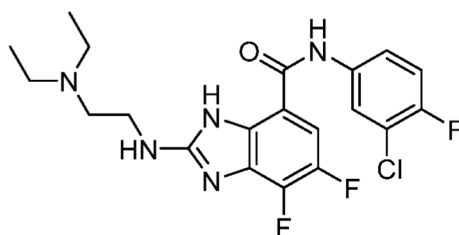
453,14/455,11 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,00 (dq, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 3H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,24 (td, J = 7,0, 0,9 Hz, 1H) ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 74,94 (9F), -127,34 (1F), -150,32 (1F), -157,02 (1F).

Ejemplo 42: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

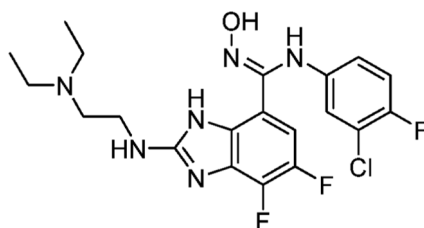
[0345]



[0346] Se disolvió 2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando *N,N*-dietiletano-1,2-diamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de 2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. C₂₁H₃₄F₂N₄O₃Si. 457,22 (M+1).



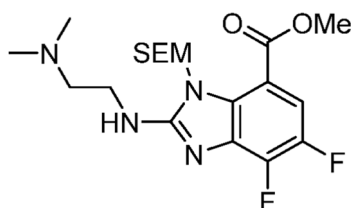
[0347] Se hizo *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida de forma análoga a Ejemplo 39 usando 2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. C₂₀H₂₁ClF₃N₅O. 440,21/442/11 (M+1).



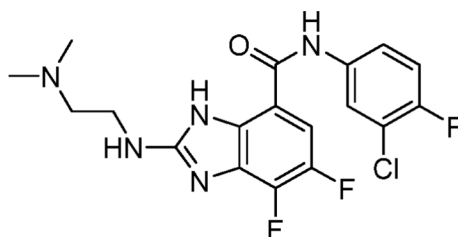
[0348] El Ejemplo 42 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. C₂₀H₂₂ClF₃N₆O. 455,18/457,11 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 74,9, -127,3, -150,3, -157,1.

Ejemplo 43: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

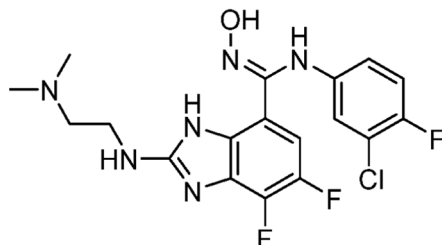
[0349]



[0350] Se disolvió 2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de 2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{19}H_{30}F_2N_4O_3Si$. 429,17 ($M+1$).



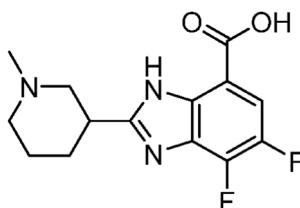
[0351] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de forma análoga a Ejemplo 39 usando 2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O$. 412,19/414,09 ($M+1$).



[0352] El Ejemplo 43 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. $C_{18}H_{18}ClF_3N_6O$. 427,14/429,09 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,93 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 12,2, 7,0$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,69 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,86 (s, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -74,99 (9F), -127,32 (1F), -150,28 (1F), -156,83 (1F).

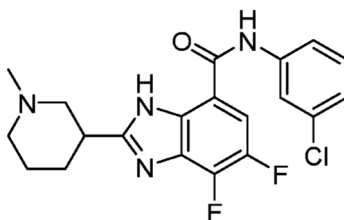
Ejemplo 44: *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[0353]

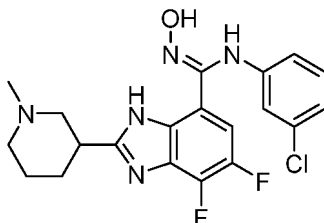


[0354] El Ejemplo 44 se preparó de manera análoga al Ejemplo 53 usando ácido 1-metilpiperidina-3-ácido carboxílico

en lugar de 3-(dimetilamino)ácido propanoico. La sal de TFA del ácido 4,5-difluoro-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico se aisló como un aceite incoloro. $C_{14}H_{15}F_2N_3O_2$. 296,14/297,12 (M+1).



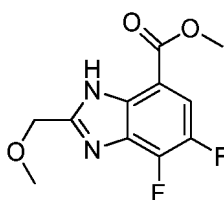
[0355] A una solución de 4,5-difluoro-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico (sal TFA, 63 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), 3-cloroanilina (0,05 mL, 0,48 mmol, 2,5 equiv) y DIPEA (0,16 mL, 0,95 mmol, 5 equiv) en DMF (1 mL) se agregó HATU (87 mg, 0,23 mmol, 1,2 equiv) y la reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (10-90% CH_3CN/H_2O) y la sal de TFA de N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se obtuvo como un sólido blanco. $C_{20}H_{19}ClF_2N_4O$. 405,19/407,12 (M+1).



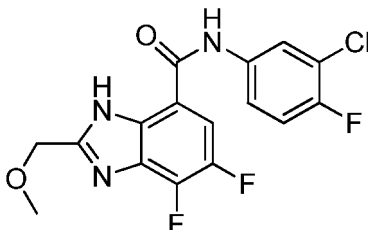
[0356] El Ejemplo 44 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un blanco sólido. $C_{20}H_{20}ClF_2N_5O$. 420,22/422,17 (M+1).

Ejemplo 45: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

[0357]

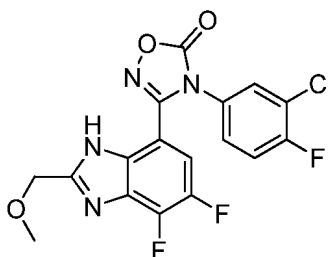


[0358] 4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (2,0 g, 9,9 mmol) en ácido metoxiacético (23 ml) se agitó a 120°C durante 3 h. A la mezcla se le añadió bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se absorbieron sobre sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{11}H_{10}F_2N_2O_3$. 257,3 (M+1).

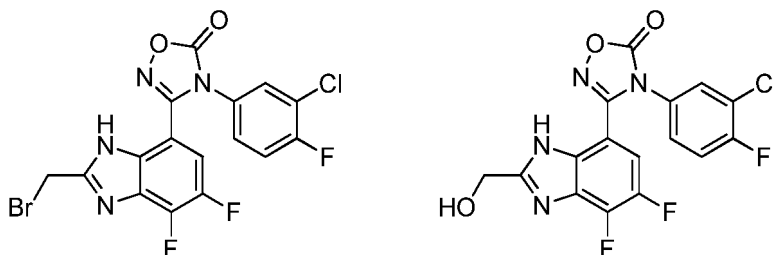


[0359] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina en (1,30 g, 8,90 mmol) en dicloroetano (60 mL) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió trimetilaluminio (2 M en heptano, 8,90 mL, 17,8 mmol) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0°C y a esta solución se le añadió metilo 4,5-difluoro-2-

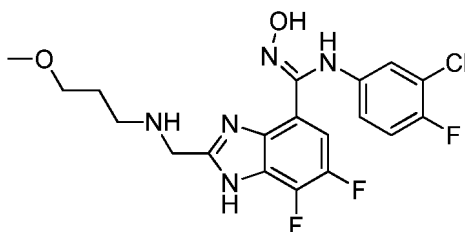
(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato (1,52 g, 5,93 mmol). La solución se agitó a 85°C durante 3 h y, luego, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y ácido cítrico al 10% y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado. $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$. 370,1 (M+1).



[0360] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (1,80 g, 4,86 mmol), pentacloruro de fósforo (1,52 g, 7,29 mmol) en cloruro de fosforilo (14 ml) y 1,2-dicloroetano (14 ml) se agitó a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en etanol (14 ml) y a esta mezcla se le añadió hidroxilamina al 50% en agua (3,0 ml, 49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a alto vacío. El sólido seco y el carbonilo diimidazol (1,6 g, 9,7 mmol) se suspendieron en acetato de etilo (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La solución resultante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{17}H_{10}ClF_3N_4O_3$. 411,0 (M+1).



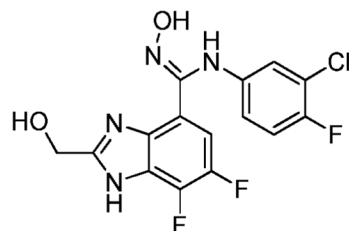
[0361] 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(hidroximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. A una mezcla de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (937 mg, 2,28 mmol) se añadió en diclorometano (16 ml) a 0°C a una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (3,42 ml, 3,42 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas contenían un precipitado que se separó por filtración para dar 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(hidroximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (203 mg) como un sólido blanco. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. $C_{16}H_7BrClF_3N_4O_2$. 459,0 (M+1). $C_{16}H_8ClF_3N_4O_3$. 397,1 (M+1).



[0362] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida. Una solución de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (12 mg, 0,026 mmol) y 3-metoxipropilamina (0,027 ml, 0,26 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a 65°C durante 10 minutos. La reacción se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,3 ml). A esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio (0,19 ml, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,05 ml) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. $C_{19}H_{19}ClF_3N_5O_2$. 442,1 (M+1).

Ejemplo 46: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

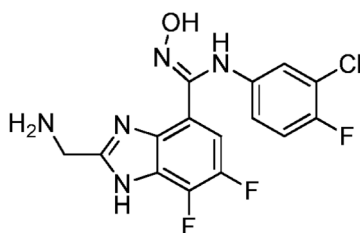
[0363]



[0364] A una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (20 mg, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 mL) y agua (0,4 mL) se añadió 2*N* hidróxido de sodio (0,38 mL, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,06 mL) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. $C_{15}H_{10}ClF_3N_4O_2$. 371,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,93 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 12,0$, 7,0 Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 6,5$, 2,7 Hz, 1H), 6,49 (ddd, $J = 9,0$, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H).

Ejemplo 47: 2-(Aminometilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

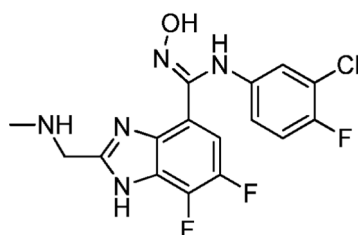
[0365]



[0366] El Ejemplo 47 se realizó de manera análoga al Ejemplo 45 usando amoníaco 0,5 M en dioxano en lugar de 3-metoxipropilamina. $C_{15}H_{11}ClF_3N_5O$. 370,1 ($M+1$).

Ejemplo 48: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

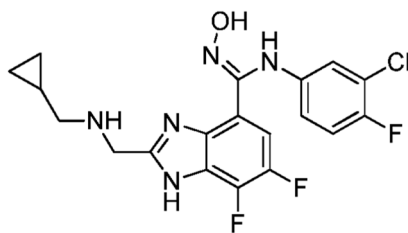
[0367]



[0368] El Ejemplo 48 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando metilamina 2 M en tetrahidrofurano en lugar de 3-metoxipropilamina. $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O$. 384,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,84 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 6,6$, 2,7 Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 9,0$, 3,5 Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplo 49: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

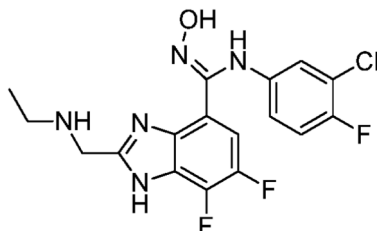
[0369]



[0370] El Ejemplo 49 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando ciclopropilmetilamina en lugar de 3-metoxipropilamina. $C_{19}H_{17}ClF_3N_5O$. 424,0 (M+1).

Ejemplo 50: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

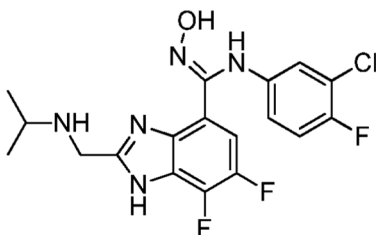
[0371]



[0372] El Ejemplo 50 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando 2 M etilamina en tetrahidrofurano en lugar de 3-metoxipropilamina. $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O$. 398,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,50 (dt, $J = 9,0, 3,6$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 51: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-*N*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

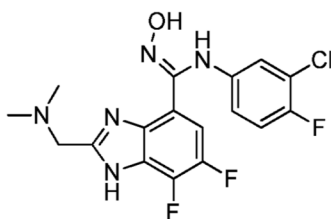
[0373]



[0374] El Ejemplo 51 se preparó de manera análoga al Ejemplo usando isopropilamina en lugar de 3-metoxipropilamina. $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O$. 412,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,85 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,50 (dt, $J = 9,1, 3,5$ Hz, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Ejemplo 52: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

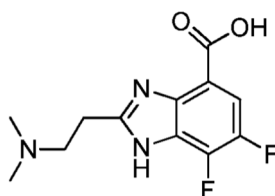
[0375]



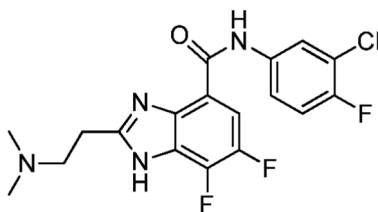
[0376] El Ejemplo 52 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando dimetilamina en lugar de 3-metoxipropilamina. $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O$. 398,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,93 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,49 (dt, $J = 9,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,83 (s, 6H).

Ejemplo 53: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

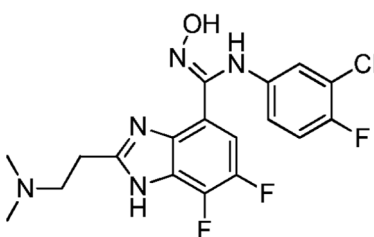
[0377]



[0378] 2-(2-(Dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-ácido carboxílico. Una mezcla de 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (2,0 g, 9,89 mmol) y 3-(dimetilamino)ácido propanoico (6,08 g, 39,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado se agitó a 120°C durante la noche en un matraz sellado con tapa de rosca. La reacción se concentró a presión reducida. El producto curado se usó como está en el siguiente paso sin purificación. $C_{12}H_{13}F_2N_3O_2$. 270,10 (M+1).



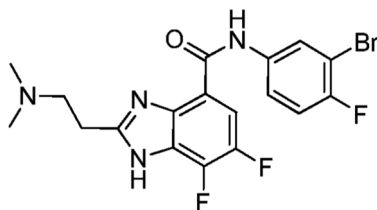
[0379] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboxamida. Una mezcla de 2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-ácido carboxílico (300 mg, 1,114 mmol), 3-cloro-4-fluoroanilina (300 mg, 1,114 mmol), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)ácido fosfínico (567 mg, 2,23 mmol) y diisopropiletilamina (1,94 ml, 11,1 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó durante 2 hs. La mezcla de reacción se filtró y se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{18}H_{16}ClF_3N_4O$.



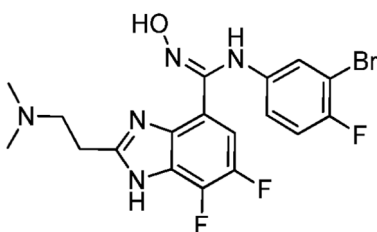
[0380] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida. El Ejemplo 53 se realizó de manera análoga al Ejemplo 95 $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O$. 411,11 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,50 (ddd, $J = 9,0, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,83 (s, 6H).

Ejemplo 54: *N*-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

[0381]



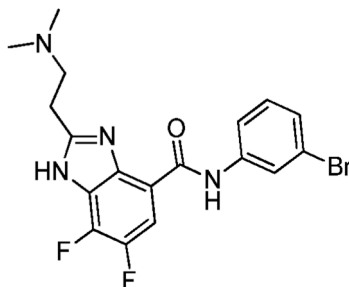
[0382] N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 53 usando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{18}H_{16}BrF_3N_4O$. 441,1 (M+1).



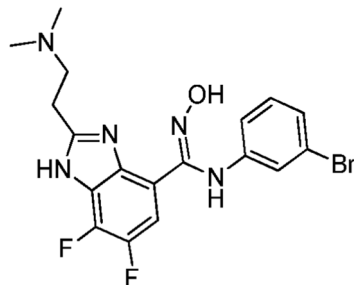
[0383] N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida. Ejemplo 54 se hizo de forma análoga al ejemplo 95. $C_{18}H_{17}BrF_3N_5O$. 456,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 11,9, 7,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 6,1,2,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,1,2,7 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 6H).

Ejemplo 55: N-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

[0384]



[0385] N-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 53 usando 3-bromoanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{18}H_{16}BrF_2N_4O$. 423,1 (M+1).



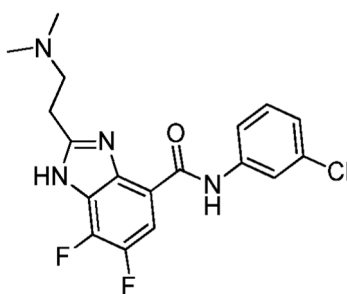
[0386] N-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida. Ejemplo 55 se hizo de forma análoga al ejemplo 95. $C_{18}H_{18}BrF_2N_5O$. 438,10. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,22 - 7,07 (m, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 3H), 6,55 - 6,40 (m, 1H), 3,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 2,84 (s, 6H).

Ejemplo 56: N-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

[0387]

5

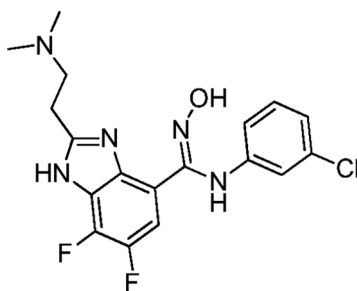
10



[0388] Se preparó N-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 53 usando 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{18}H_{17}ClF_2N_4O$. 379,11 (M+1).

15

20



25

30

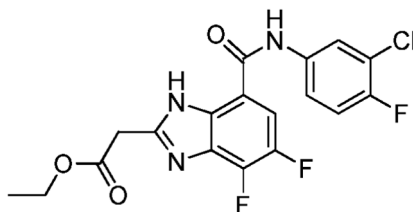
[0389] N-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida. El Ejemplo 56 se realizó de forma análoga al Ejemplo 95 $C_{18}H_{18}ClF_2N_5O$. 394,12 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ 10,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 6,51 - 6,38 (m, 1H), 3,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,83 (s, 6H).

Ejemplo 57: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-(metilamino)etilo)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida

[0390]

35

40

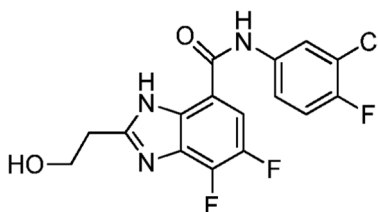


45

[0391] 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)acetato de etilo se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 53 usando 2,3-diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluorobenzamida. $C_{18}H_{13}ClF_3N_3O_3$. 412,10 (M+1).

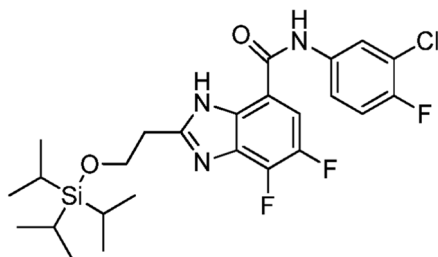
50

55

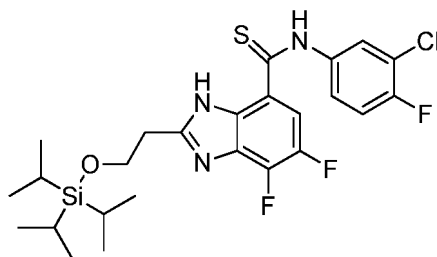


[0392] Se preparó N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(2-hidroxietilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 183 usando 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)acetato de etilo. $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$. 370,10 (M+1).

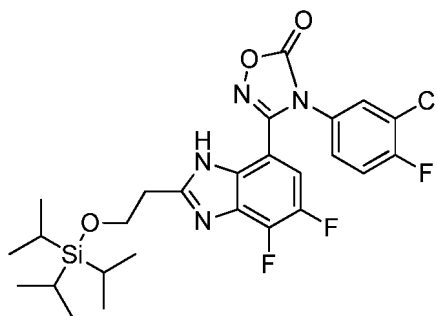
60



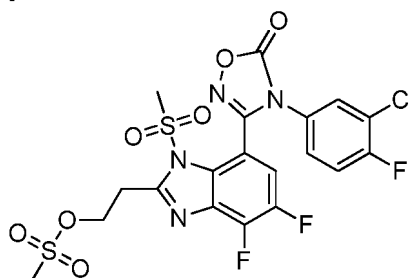
[0393] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((triisopropilsililo)oxi)etilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de forma análoga a Ejemplo 183 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(2-hidroxietilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{25}H_{31}ClF_3N_3O_2Si$. 526,18 (M+1).



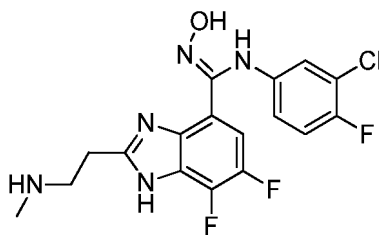
[0394] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((triisopropilsililo)oxi)etilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 183 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((triisopropilsililo)oxi)etilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{25}H_{31}ClF_3N_3OSSi$. 542,16 (M+1).



[0395] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona se preparó de forma análoga al Ejemplo 183 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((triisopropilsililo)oxi)etilo-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida. $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_3Si$. 567,17 (M+1).



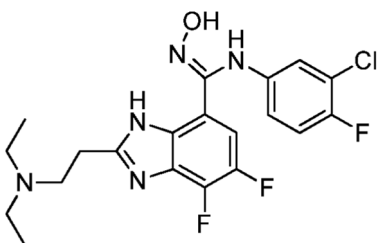
[0396] 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4,5-difluoro-1-(metilsulfonilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etilo metanosulfonato se hizo de forma análoga al Ejemplo 112 usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. $C_{19}H_{14}ClF_3N_4O_7S_2$. 567,00 (M+1).



[0397] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-(metilamino)etilo)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida. El Ejemplo 57 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4,5-difluoro-1-(metilsulfonilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etilo metanosulfonato en lugar de 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-3-(metilsulfonilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato. $C_{16}H_{16}ClF_4N_6O$. 363,11 (M+1).

Ejemplo 58: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dietilamino)etilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

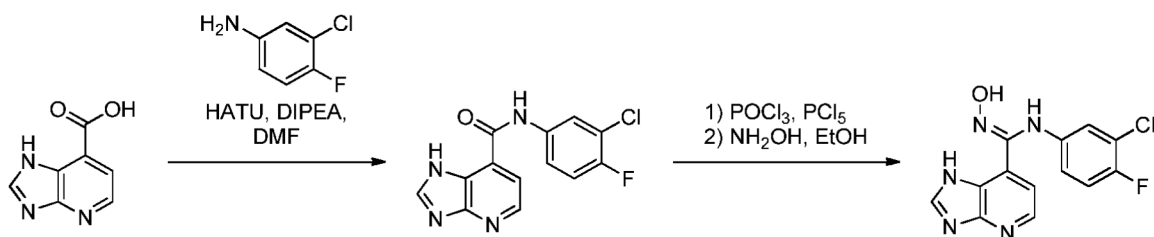
[0398]



[0399] El Ejemplo 58 se preparó de manera análoga al Ejemplo 57 usando 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4,5-difluoro-1-(metilsulfonilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etilo metanosulfonato y dietilamina en lugar de 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-3-(metilsulfonilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato y metilamina. $C_{20}H_{21}ClF_3N_5O$. 440,14 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,48 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,19 (q, J = 8,3, 7,3 Hz, 4H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

Ejemplo 59: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0400]



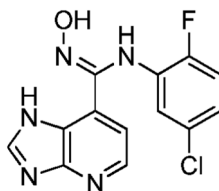
[0401] 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico (300 mg, 2,0 mmol), 3-cloro-4-fluoroanilina (2,0 mmol) y HATU (2,4 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y se añadió DIPEA (6 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 8 ml) y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hex) para dar N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida.

[0402] Se disolvieron N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (122 mg, 0,42 mmol) y PCl_5 (0,63 mmol) en $POCl_3$ (2 ml) y se calentó a $85^\circ C$ durante 12 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en una solución premezclada de hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 4,0 mmol) y etanol (2 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-

7-carboximidamida como un blanco sólido. $C_{13}H_9ClFN_5O$. 306,0/308,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,51 (dt, $J = 8,9, 3,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 60: *N*-(5-cloro-2-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

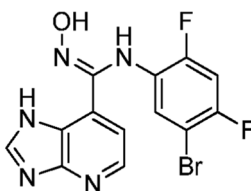
[0403]



[0404] El Ejemplo 60 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando 5-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_9ClFN_5O$. 306,1/308,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,88 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H).

Ejemplo 61: *N*-(5-Bromo-2,4-difluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

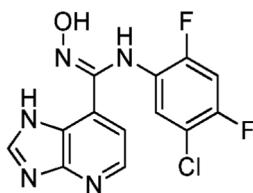
[0405]



[0406] El Ejemplo 61 se hizo de forma análoga a Ejemplo 59 usando 5-bromo-2,4-difluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_8BrF_2N_5O$. 368,0/370,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 3H).

Ejemplo 62: *N*-(5-cloro-2,4-difluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

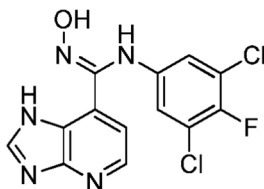
[0407]



[0408] El Ejemplo 62 se hizo de forma análoga a Ejemplo 59 usando 5-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_8ClF_2N_5O$. 324,0/326,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 17,2$ Hz, 2H), 8,42 - 8,34 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 10,7, 9,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 63: *N*-(3,5-dicloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

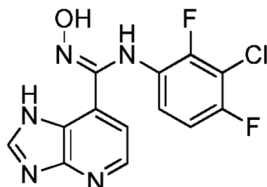
[0409]



[0410] El Ejemplo 63 se preparó de forma análoga a Ejemplo 59 usando 3,5-dicloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_8Cl_2FN_5O$. 340,1/342,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,26 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H).

Ejemplo 64: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

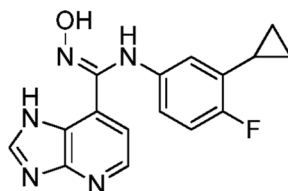
[0411]



[0412] Ejemplo 64 se hizo de forma análoga a Ejemplo 59 usando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_8ClF_2N_5O$. 324,1/326,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,99 (s, 0H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H).

Ejemplo 65: *N*-(3-ciclopropilo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

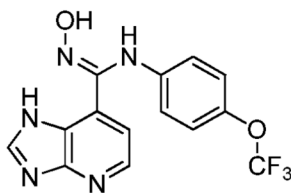
[0413]



[0414] El Ejemplo 65 se preparó de forma análoga al Ejemplo 59 utilizando 3-ciclopropilo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{16}H_{14}FN_5O$. 312,1 (M+1).

Ejemplo 66: *N'*-hidroxi-*N*-(4-(trifluorometoxi)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

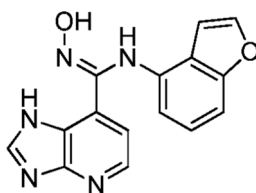
[0415]



[0416] Ejemplo 66 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 59 usando 4-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{14}H_{10}F_3N_5O_2$. 338,1 (M+1).

Ejemplo 67: *N*-(Benzofurano-4-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0417]

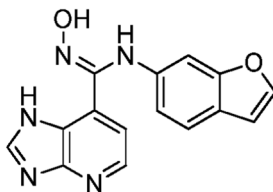


[0418] El Ejemplo 67 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando benzofurano-4-amina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{15}H_{11}N_5O_2$. 294,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,32 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,86 (s, 1H),

8,34 (dd, $J = 5,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H).

Ejemplo 68: *N*-(Benzofurano-6-ilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

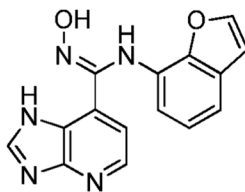
[0419]



[0420] El Ejemplo 68 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando benzofurano-6-amina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{15}H_{11}N_5O_2$. 294,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 33,4$ Hz, 2H), 8,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 2,2, 1,1$ Hz, 1H), 6,69 (dt, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 69: *N*-(Benzofurano-7-ilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

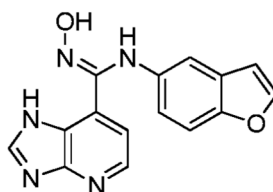
[0421]



[0422] El Ejemplo 69 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando benzofurano-7-amina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{15}H_{11}N_5O_2$. 294,1 (M+1).

Ejemplo 70: *N*-(benzofurano-5-ilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

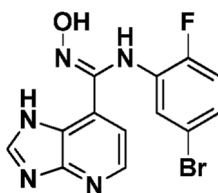
[0423]



[0424] El Ejemplo 70 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando benzofurano-5-amina en lugar de 3-cloro-4-fluoro anilina. $C_{15}H_{11}N_5O_2$. 294,1 (M+1).

Ejemplo 71: *N*-(5-Bromo-2-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0425]

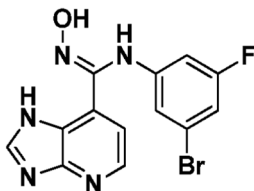


[0426] El Ejemplo 71 se hizo de forma análoga al Ejemplo 59 usando ácido y 5-bromo-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_9BrFN_5O$. 350,1/352,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 10,06 (s, 1H),

8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 - 6,92 (m, 3H).

Ejemplo 72: *N*-(3-Bromo-5-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

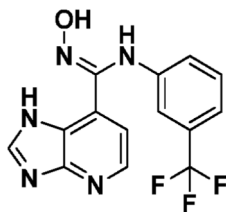
[0427]



[0428] El Ejemplo 72 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 utilizando 5-bromo-3-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{13}H_9BrFN_5O$. 350,1/352,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,32 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,66 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,30 (dt, $J = 11,3, 2,1$ Hz, 1H).

Ejemplo 73: *N'*-Hidroxi-*N*-(3-(trifluorometilo)fenilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

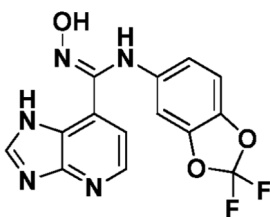
[0429]



[0430] Ejemplo 73 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 59 usando 3-(trifluorometilo)anilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{14}H_{10}F_3N_5O$. 322,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,34 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,90 - 6,71 (m, 1H).

Ejemplo 74: *N*-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0431]



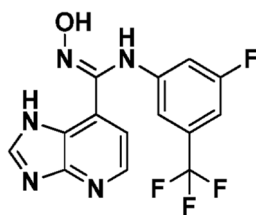
[0432] El Ejemplo 74 se realizó de manera análoga al Ejemplo 59 usando 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina.

[0433] *N*-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida.

$C_{14}H_9F_2N_5O_3$. 334,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,00 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 31,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 75: *N*-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

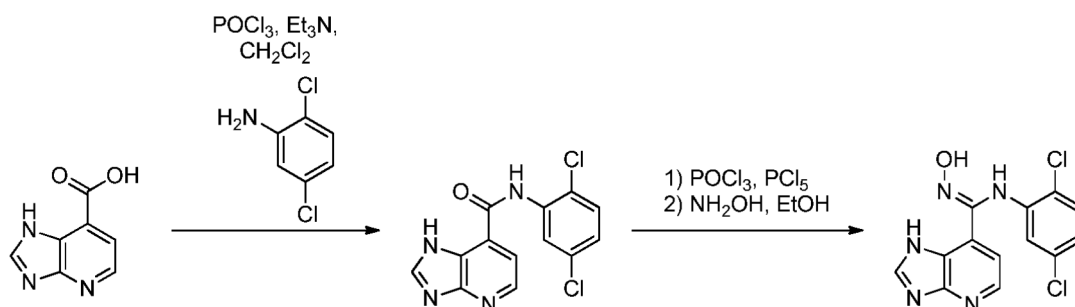
[0434]



[0435] El Ejemplo 75 se hizo de forma análoga al Ejemplo 59 usando 3-fluoro-5-(trifluorometilo)anilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{14}H_9F_4N_5O$. 340,1 (M+1).

Ejemplo 76: N-(2,5-diclorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0436]

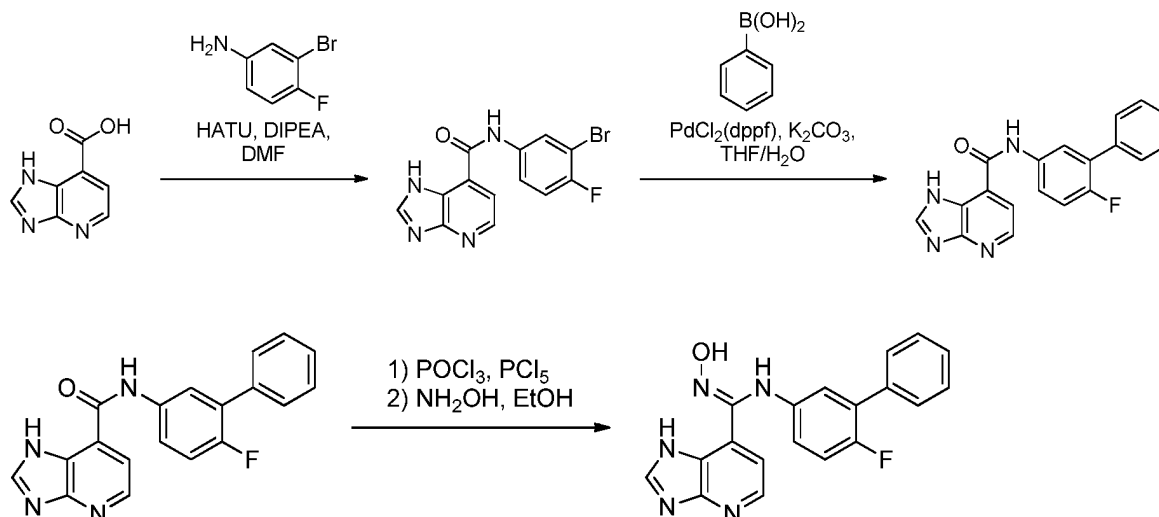


[0437] 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico (200 mg, 1,0 mmol) y 2,5-dicloroanilina (2,0 mmol) se disolvieron en DCM (3 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota trietilamina (4,0 mmol) seguido de $POCl_3$ (2,0 mmol) y la reacción se dejó llegar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 7 ml) y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hex) para dar N-(2,5-diclorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida.

[0438] N-(2,5-diclorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (40 mg, 0,13 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (2 ml) y PCl_5 (0,195 mmol) fue añadido. La reacción se calentó a 80°C durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El crudo se disolvió en una solución premezclada de hidroxilamina (50% en agua, 1,0 mmol) y etanol (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se concentró *al vacío*. El crudo se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(2,5-diclorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. $C_{13}H_9Cl_2N_5O$. 322,0/324,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

Ejemplo 77: N-(6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0439]



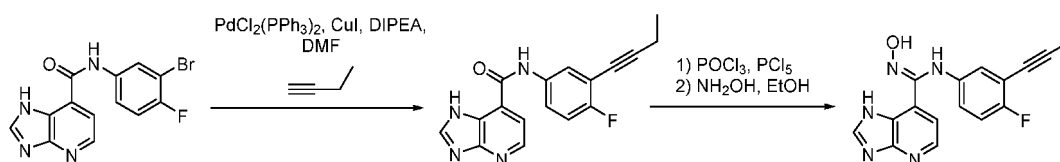
[0440] 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico (1,5 g, 9,0 mmol), 3-bromo-4-fluoroanilina (11,0 mmol) y HATU (12,0 mmol) se disolvieron en DMF (15,0 ml) y se añadió DIPEA (28,0 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y el precipitado se aisló por filtración al vacío. El precipitado se lavó con agua seguido de éter dietílico para dar N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida como un polvo amarillo.

[0441] Se disolvió N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (150 mg, 0,448 mmol) y ácido fenilborónico (2,0 mmol) en THF desgasificado (2,0 ml) y agua (0,50 ml). Se agregaron PdCl₂(dppf) (0,090 mmol) y K₂CO₃ (2,0 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó con solución saturada de bicarbonato. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x 5 ((EtOAc/hex) para dar N-(6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida.

[0442] N-(6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]se disolvió piridina-7-carboxamida (100 mg, 0,301 mmol) en POCl₃, se añadió PCl₅ (2,0 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El crudo se disolvió en una solución premezclada de hidroxilamina (50% en agua, 3,0 mmol) y etanol (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa a dar N-(6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. C₁₉H₁₄FN₅O₃48,2 (M+1)

Ejemplo 78: N-(3-(But-1-in-1-ilo)-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0443]

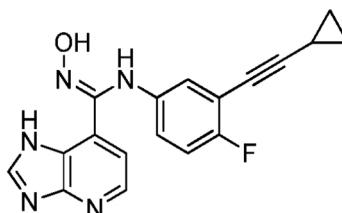


[0444] N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (100 mg, 0,298 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,015 mmol) y CuI (0,0298 mmol) se disolvieron en DMF desgasificado (0,75 mL) y se añadió DIPEA (3,0 mmol). But-1-ino se burbujó a través de la reacción durante 5 minutos y luego se eliminó. La reacción se dejó agitar durante la noche bajo una atmósfera de but-1-yne. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc (3x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x5 ml) y se concentraron *al vacío*. El crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hex) para dar N-(3-(but-1-yn-1-ilo)-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (57 mg, 62%).

[0445] N-(3-(but-1-in-1-ilo)-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (56 mg, 0,182 mmol) se disolvió en POCl₃ (2 ml) y se añadió PCl₅ (0,272 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 45 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El material se disolvió en una solución premezclada de hidroxilamina (50% en agua, 2,0 mmol) y etanol (2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se purificó por HPLC de fase inversa para dar N-(3-(but-1-in-1-ilo)-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. C₁₇H₁₄FN₅O. 324,2 (M+1).

Ejemplo 79: N-(3-(Ciclopropiletinilo)-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

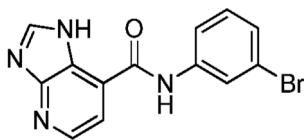
[0446]



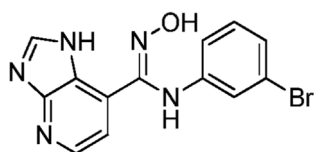
[0447] Ejemplo 79 se hizo de forma análoga a Ejemplo 78 usando etinilciclopropano (5 eq) en lugar de but-1-eno. C₁₈H₁₄FN₅O. 336,1 (M+1).

Ejemplo 80: N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0448]



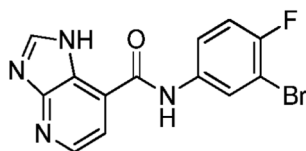
[0449] *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. A una solución de ácido 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (0,102 g, 0,625 mmol), 3-bromoanilina (0,07 ml, 0,625 mmol), HOBT (0,101 g, 0,750 mmol) y DIEA (0,27 ml, 1,56 mmol) en DMF (3 ml) se añadió EDC (0,16 ml, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con sat. La solución de bicarb y el sólido se aislaron por filtración. El sólido se suspendió en una solución de ácido cítrico al 10% y luego se aisló por filtración. La torta del filtro se enjuagó con agua y se secó al vacío para producir el producto deseado. $C_{13}H_9BrN_4O$. 317,0/319,0 $[M+1]^+$.



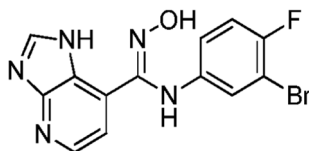
[0450] *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. A una mezcla de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida (0,062 g, 0,195 mmol) y cloruro de fosforilo (0,18 ml, 1,95 mmol) en DCE (2 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (0,061 g, 0,293 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOH (3 ml) y se añadió hidroxilamina (0,12 ml de una solución al 50% p/p en agua, 1,96 mmol). La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto deseado. $C_{13}H_{10}BrN_5O$. 332,0/334,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,42 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 5,2, 2,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 6,51 (ddd, J = 4,9, 3,8, 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 81: *N*-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0451]



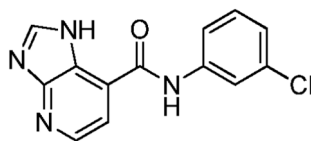
[0452] *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. A una solución de 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (0,097 g, 0,595 mmol), 3-bromo-4-fluoroanilina (0,114 g, 0,597 mmol), HOBT (0,099 g, 0,729 mmol) y DIEA (0,26 mL, 1,49 mmol) en DMF (3 mL) se añadió EDC (0,15 mL, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con sat. La solución de bicarb y el sólido se aislaron por filtración. El sólido se recogió en DCM/MeCN, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{13}H_8BrFN_4O$. 335,0/337,0 $[M+1]^+$.



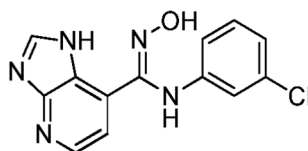
[0453] *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 81 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *n*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. ($C_{13}H_8BrFN_5O$. 350,0/352,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,7 Hz, 1H)

Ejemplo 82: *N*-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0454]



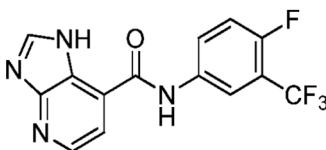
[0455] *N*-(3-clorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó análogamente al Ejemplo 80 usando 3-cloroanilina en lugar de 3-bromoanilina. $C_{13}H_9ClN_4O$. 273,0 $[M+1]^+$.



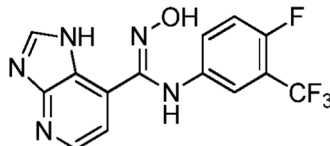
[0456] *N*-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 82 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(3-clorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{13}H_{10}ClN_5O$. 288,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,43 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,47 (ddd, $J = 8,3, 2,2, 0,9$ Hz, 1 H).

Ejemplo 83: *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0457]



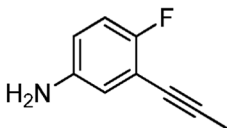
[0458] *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80 usando 4-fluoro-3-(trifluorometilo)anilina en lugar de 3-bromoanilina. $C_{14}H_8F_4N_4O$. 325,0 $[M+1]^+$.



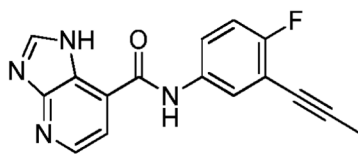
[0459] *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 83 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, utilizando *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_9F_4N_5O$. 340,1 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,40 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 1H).

Ejemplo 84: *N*-(4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

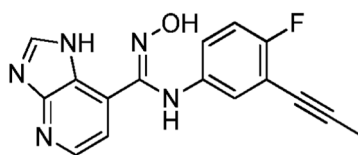
[0460]



[0461] 4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)anilina. Una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (0,254 g, 1,337 mmol) y trimetilo(prop-1-in-1-ilo)silano (0,59 mL, 4,010 mmol) en DMF (1,5 mL) se desgasificó burbujeando N_2 por aprox. 5 minutos. Se agregaron CuI (0,025 g, 0,134 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (0,094 g, 0,134 mmol) y TBAF (4,68 mL de una solución 1 M en THF, 4,68 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C por 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3 con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. solución de bicarbonato y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para producir el producto deseado. C_9H_8FN . 150,0 $[M+1]^+$.



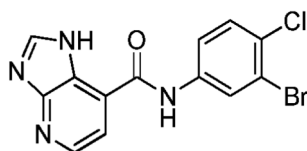
[0462] *N*-(4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. A una solución de 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (0,030 g, 0,184 mmol), 4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)anilina (0,028 g, 0,134 mmol), HOBt (0,030 g, 0,221 mmol) y DIEA (0,08 mL, 0,46 mmol) en DMF (2 mL) se añadió EDC (0,05 mL, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con sat. solución de bicarb y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de ácido cítrico al 10% y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para producir el producto deseado. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}$. 295,1 $[\text{M}+1]^+$.



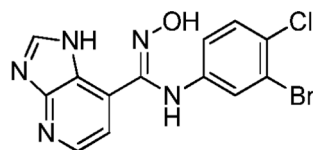
[0463] *N*-(4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 84 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}$. 310,1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (brs, 1H), 8,36 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 6,3, 2,8$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 8, 4, 4, 2,9$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo 85: *N*-(3-Bromo-4-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0464]



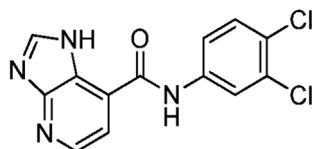
[0465] *N*-(3-bromo-4-clorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando 3-bromo-4-cloroanilina en lugar de 4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)anilina. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_4\text{O}$. 350,9/352,9 $[\text{M}+1]^+$.



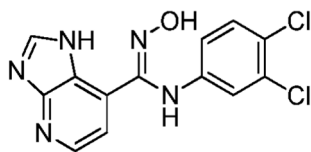
[0466] *N*-(3-bromo-4-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 85 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80 usando *N*-(3-bromo-4-clorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrClN}_5\text{O}$. 366,0/368,0 $[\text{M}+1]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,27 (br s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,40 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 2,7, 0,8$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 86: *N*-(3,4-diclorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0467]



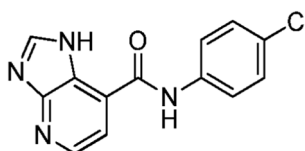
[0468] *N*-(3,4-diclorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. El Ejemplo 86 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 80, usando 3,4-dicloroanilina en lugar de 3-bromoanilina. C₁₃H₈Cl₂N₄O. 307,0 [M+1]⁺.



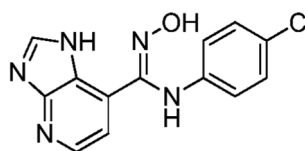
[0469] *N*-(3,4-diclorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 86 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(3,4-diclorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₁₃H₉Cl₂N₅O. 322,0 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO *d*₆) δ 11,33 (br s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,44 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H).

Ejemplo 87: *N*-(4-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0470]



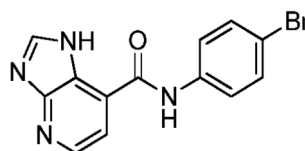
[0471] *N*-(4-clorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. A una solución de ácido 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (0,110 g, 0,674 mmol), 4-cloroanilina (0,088 g, 0,689 mmol), HOBT (0,109 g, 0,807 mmol) y DIEA (0,30 ml, 1,72 mmol) en DMF (3 ml) se añadió EDC (0,18 ml, 0,809 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con sat. La solución de bicarb y el sólido se aislaron por filtración. El sólido se suspendió en aprox. 3 ml de THF. El sólido se eliminó por filtración y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el producto deseado. C₁₃H₉ClN₄O. 273,0 [M+1]⁺.



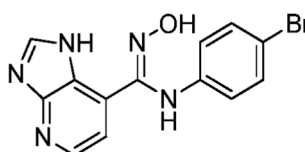
[0472] *N*-(4-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 87 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(4-clorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₁₃H₁₀ClN₅O. 288,0 [M+1]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 88: *N*-(4-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0473]



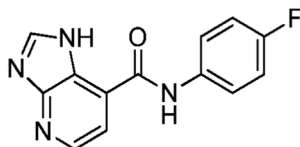
[0474] *N*-(4-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando 4-bromoanilina en lugar de 3-bromoanilina. C₁₃H₉BrN₄O. 339,0/341,0 [M+23]⁺.



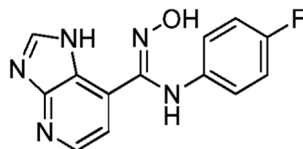
[0475] *N*-(4-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 88 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(4-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{13}H_{10}BrN_5O$. 332,0/334,0 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,19 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 89: *N*-(4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0476]



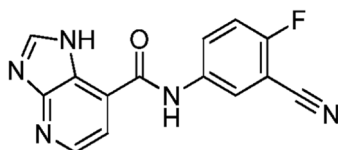
[0477] *N*-(4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó análogamente al Ejemplo 80 usando 5-fluoroanilina en lugar de 3-bromoanilina. $C_{13}H_9FN_4O$. 257,0 $[M+1]^+$.



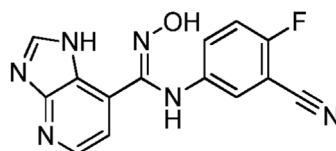
[0478] *N*-(4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 89 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{13}H_{10}FN_5O$. 272,1 $[M+1]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,39 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 2H).

Ejemplo 90: *N*-(3-ciano-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0479]



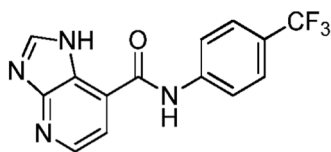
[0480] *N*-(3-ciano-4 fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando 3-ciano-4-fluoroanilina en lugar de 3-bromoanilina. $C_{14}H_8FN_5O$. 282,0 $[M+1]^+$.



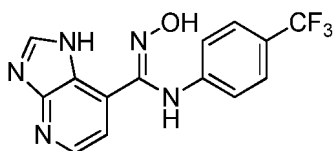
[0481] *N*-(3-ciano-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 90 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(3-ciano-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_8FN_5O$. 297,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 91: *N'* hidroxi-*N*-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0482]



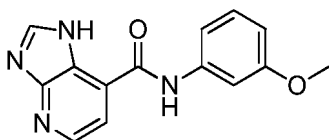
[0483] *N*-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 84, usando 4-(trifluorometilo)anilina en lugar de 4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)anilina. $C_{14}H_9F_3N_4O$. 307,0 $[M+1]^+$.



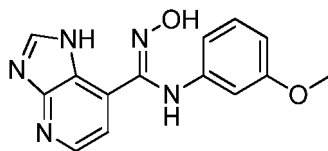
[0484] *N'* hidroxí-*N*-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 91 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80 usando *N*-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_{10}F_3N_5O$. 322,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 92: *N'* hidroxí-*N*-(3-metoxifenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0485]



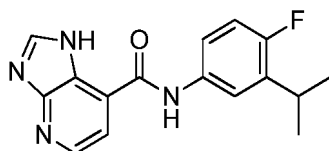
[0486] *N*-(3-metoxifenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando 3-metoxianilina en lugar de 3-bromoanilina. $C_{14}H_{12}N_4O_2$. 269,1 $[M+1]^+$.



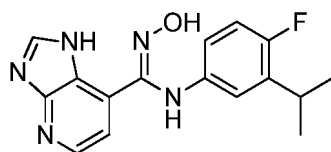
[0487] *N'*-hidroxí-*N*-(3-metoxifenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 92 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, usando *N*-(3-metoxifenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_{13}N_5O_2$. 284,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 93: *N*-(4-fluoro-3-isopropilfenilo)-*N'*-hidroxí-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0488]



[0489] *N*-(4-fluoro-3-isopropilfenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando 4-fluoro-3-isopropilanilina en lugar de 3-bromoanilina. $C_{16}H_{15}FN_4O$. 299,0 $[M+1]^+$.

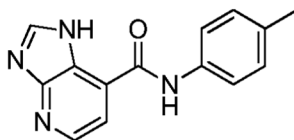


[0490] *N*-(4-fluoro-3-isopropilfenilo)-*N'*-hidroxí-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 93 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando *N*-(4-fluoro-3-isopropilfenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en

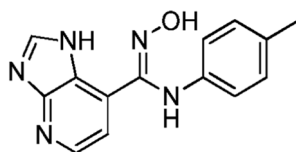
lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₁₆H₁₆FN₅O. 314,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 94: *N'*-hidroxi-*N*-(*p*-tolilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0491]



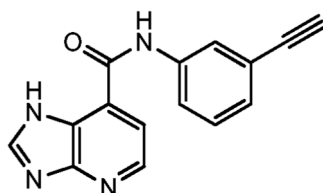
[0492] *N*-(*p*-tolilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó análogamente al Ejemplo 84, usando *p*-toluidina en lugar de 4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)anilina. C₁₄H₁₂N₄O. 253,1 [M+1]⁺.



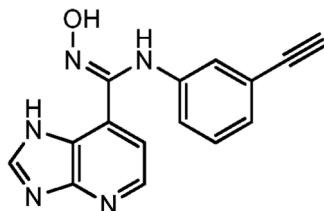
[0493] *N'*-hidroxi-*N*-(*p*-tolilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 94 se sintetizó análogamente al Ejemplo 80, utilizando *N*-(*p*-tolilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₁₄H₁₃N₅O. 268,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 95: *N*-(3-Etinilfenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0494]



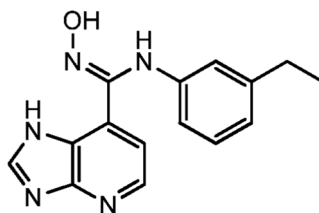
[0495] *N*-(3-etinilfenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. Una solución de 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (100 mg, 0,613 mmol), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinilo)ácido fosfínico (312mg, 1,23 mmol) y diisopropilamina (0,534 mL, 3,06 mmol) en diclorometano (10 ml). se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (140 mg). C₁₅H₁₀N₄O. 263,1 (M+1).



[0496] *N*-(3-etinilfenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Una mezcla de *N*-(3-etinilfenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida (41 mg, 0,155 mmol), pentacloruro de fósforo (48 mg, 0,233 mmol) en cloruro de fosforilo (0,3 ml) y 1,2-dicloroetano (0,3 ml) se agitaron a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en etanol (2 ml) y a esta mezcla se añadió hidroxilamina al 50% en agua (0,265 ml, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar dos productos (Ejemplo 95 y Ejemplo 96). *N*-(3-etinilfenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. C₁₅H₁₁N₅O. 278,07 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 6,59 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H).

Ejemplo 96: *N*-(3-Etilfenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

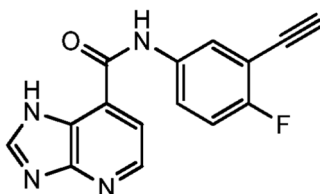
[0497]



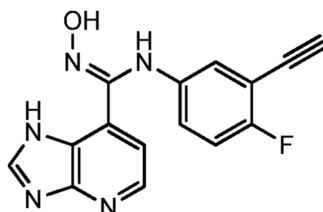
[0498] Se preparó N-(3-etilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida como se describe en el Ejemplo 95. $C_{15}H_{15}N_5O$. 281,10 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 8,39 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 6,64 (ddd, $J = 7,5, 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,55 - 6,43 (m, 2H), 2,34 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 97: N-(3-Etinilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0499]



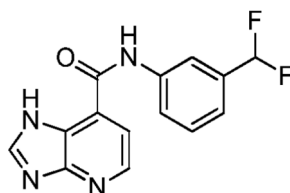
[0500] N-(3-etinilo-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando 3-etinilo-4-fluoroanilina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{15}H_9FN_4O$. 281,00 (M+1).



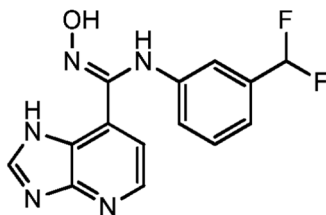
[0501] N-(3-etinilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 97 se realizó de manera análoga al Ejemplo 95 $C_{15}H_9FN_5O$. 295,09 (M+1). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,62 (ddd, $J = 9,0, 4,4, 2,9$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 98: N-(3-(Difluorometilo)fenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0502]



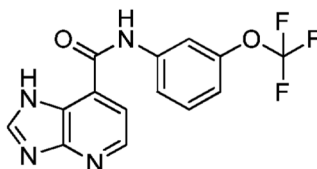
[0503] N-(3-(difluorometilo)fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando 3-(difluorometilo)anilina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{14}H_{10}F_2N_4O$. 289,10 (M+1).



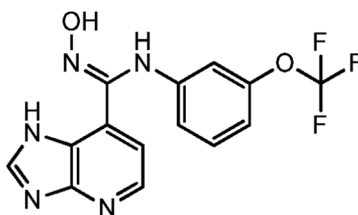
[0504] *N*-(3-(difluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 98 se realizó de forma análoga al ejemplo 95 usando *N*-(3-(difluorometilo)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_{11}F_2N_5O$. 304,10 ($M+1$) 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ , 12,51 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 25,4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,41-7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 6,80 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 99: *N*-Hidroxi *N*-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0505]



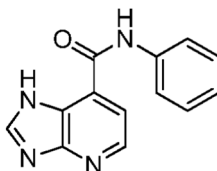
[0506] *N*-(3-(trifluorometoxi)fenilo) Se preparó-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 95 usando 3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{14}H_9F_3N_4O_2$. 323,07 ($M+1$)



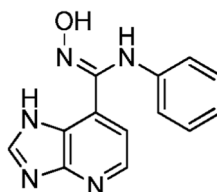
[0507] *N*-hidroxi-*N*-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 99 se realizó de manera análoga al Ejemplo 95 usando *N*-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_{10}F_3N_5O_2$. 338,10 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 8,1, 0,5$ Hz, 1H), 6,74 (ddt, $J = 8,2, 2,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 3H).

Ejemplo 100: *N*-Hidroxi-*N*-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0508]



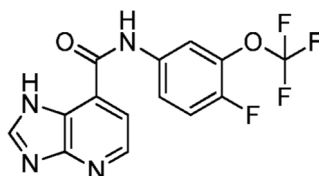
[0509] *N*-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando anilina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{13}H_{10}N_4O$. 239,10 ($M+1$).



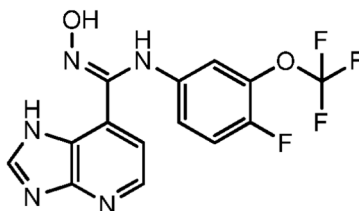
[0510] N-hidroxi-N-fenilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 100 se realizó de manera análoga al Ejemplo 95 usando N-fenilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{13}H_{11}N_5O$. 254,10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 2H).

Ejemplo 101: N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0511]



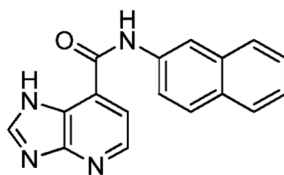
[0512] N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{14}H_8F_4N_4O_2$. 341,06 (M+1).



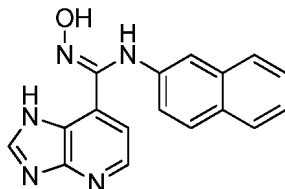
[0513] N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 101 se realizó de manera análoga al Ejemplo 95 usando N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-Carboxamida. $C_{14}H_9F_4N_5O_2$. 355,07 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,24-7,10 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 2H).

Ejemplo 102: N-Hidroxi-N-(naftaleno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0514]



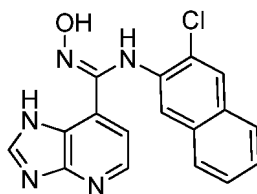
[0515] Se preparó N-(naftaleno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 95 usando naftaleno-2-amina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{17}H_{12}N_4O$. 289,10 (M+1).



[0516] Se prepararon N-hidroxi-N-(naftaleno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida (Ejemplo 102) y N-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida (Ejemplo 103) de forma análoga al Ejemplo 95 usando N-(naftaleno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida dan dos productos (N-hidroxi-N-(naftaleno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida y N-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida). $C_{17}H_{13}N_5O$. 304,11 (M+1) y $C_{17}H_{12}ClN_5O$. 338,11 (M+1).

Ejemplo 103: N-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

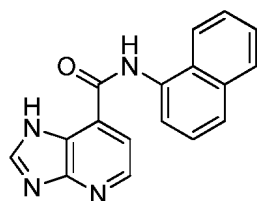
[0517]



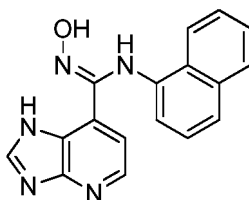
[0518] *N*-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se preparó de acuerdo con el Ejemplo 102. $C_{17}H_{12}ClN_5O$. 338,11 ($M+1$).

Ejemplo 104: *N'*-hidroxi-*N*-(naftaleno-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0519]



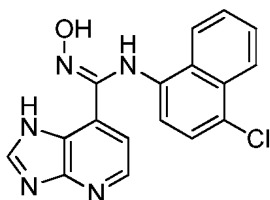
[0520] *N*-(naftaleno-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 95 usando naftaleno-1-amina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{17}H_{12}N_4O$. 289,10 ($M+1$).



[0521] *N'*-hidroxi-*N*-(naftaleno-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida (Ejemplo 104) y *N*-(4-cloronaftaleno-1-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida (Ejemplo 105) se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando *N*-(naftaleno-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida dan dos productos (*N'*-hidroxi-*N*-(naftaleno-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida y *N*-(4-cloronaftaleno-1-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida). $C_{17}H_{13}N_5O$. 304,11 ($M+1$)

Ejemplo 105: *N*-(4-Cloronaftaleno-1-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

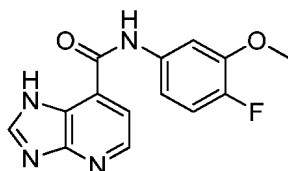
[0522]



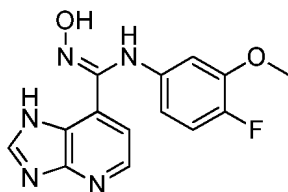
[0523] *N*-(4-Cloronaftaleno-1-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 105 se hizo de forma análoga al Ejemplo 104. $C_{17}H_{12}ClN_5O$. 338,11 ($M+1$).

Ejemplo 106: *N*-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0524]



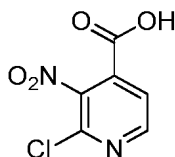
[0525] N-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 95 usando 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 3-etinilanilina. $C_{14}H_{11}FN_4O_2$. 286,09 (M+1).



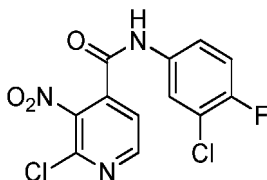
[0526] N-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 106 se realizó de forma análoga al ejemplo 95 usando 4-fluoro-3-metoxifenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_{12}FN_5O_2$. 302,10 (M+1).

Ejemplo 107: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

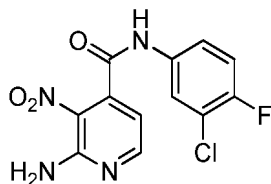
[0527]



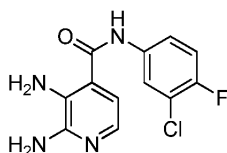
[0528] 2-Cloro-3-ácido nitroisonicotínico. A una solución de 2-cloro-4-metilo-3-nitropiridina (5,0 g, 29 mmol) en ácido sulfúrico (40 ml) se le añadió dicromato de potasio (11,3 g, 38,5 mmol) en porciones durante 20 minutos. La reacción se agitó a 60°C durante la noche y se vertió en hielo. El agua se lavó con acetato de etilo tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. $C_6H_3ClN_2O_4$. 203,1 (M+1).



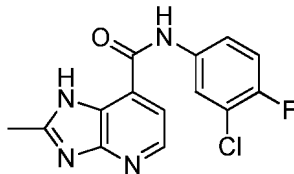
[0529] 2-Cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-nitroisonicotinamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (3,84 g, 26,4 mmol), 2-cloro-3-ácido nitroisonicotínico (5,34 g, 26,4 mmol) y trietilamina (11 mL, 79 mmol) en diclorometano (100 mL) en un baño de hielo se añadió cloruro de fosforilo (3,69 ml, 39,6 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (0- > 100% acetato de etilo en diclorometano) para dar el producto deseado. $C_{12}H_6Cl_2FN_3O_3$. 330,0 (M+1).



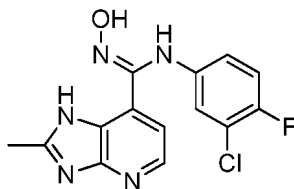
[0530] 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-nitroisonicotinamida. Una mezcla de 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-nitroisonicotinamida (4,78 g, 14,5 mmol) en etanol (15 ml) e hidróxido de amonio al 28% en agua (14,1 ml, 101,4 mmol) agitado en un recipiente cerrado a 90°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol frío. Se secó el sólido en alto vacío para dar el producto deseado. $C_{12}H_8ClFN_4O_3$. 311,1 (M+1).



[0531] 2,3-Diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida. Una mezcla de 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-nitroisonicotinamida (3,43 g, 11,0 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (250 mg) en metanol (100 ml) se mezcló en un agitador Parr a 40 psi de hidrógeno durante 2 h. La reacción se filtró y se concentró para dar el producto deseado. $C_{12}H_{10}ClFN_4O$. 281,1 (M+1).



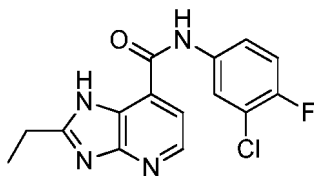
[0532] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una mezcla de 2,3-diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (1,06 g, 3,77 mmol) en ácido acético (11 ml) se agitó a 180°C durante 1 h en un microondas. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado. $C_{14}H_{10}ClFN_4O$. 305,1 (M+1).



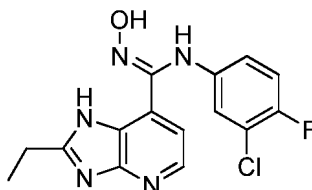
[0533] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una mezcla de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (132 mg, 0,433 mmol), pentacloruro de fósforo (135 mg, 0,650 mmol) en cloruro de fosforilo (2 ml) y 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitaron a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en etanol (2 ml) y a esta mezcla se añadió hidroxilamina al 50% en agua (0,265 ml, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_{14}H_{11}ClFN_5O$. 320,0 (M+1).

Ejemplo 108: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0534]



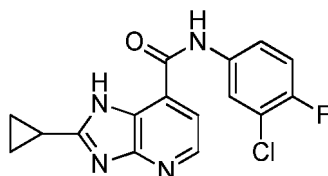
[0535] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 107 usando ácido propiónico en lugar de ácido acético. $C_{15}H_{12}ClFN_4O$. 319,1 (M+1).



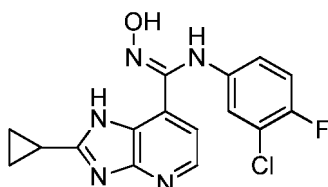
[0536] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 108 se realizó de manera análoga al ejemplo 107 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{15}H_{13}ClFN_5O$. 334,1 (M+1).

Ejemplo 109: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0537]



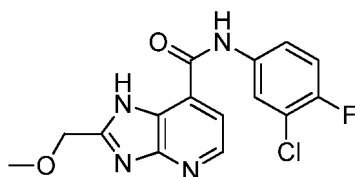
[0538] *N*-(3 Se preparó -cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 107 usando ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido acético. $C_{16}H_{12}ClFN_4O$. 331,1 (M+1).



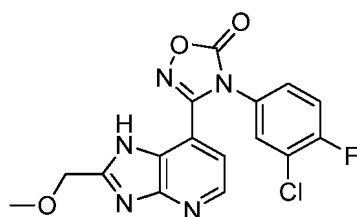
[0539] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 109 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{16}H_{13}ClFN_5O$. 346,1 (M+1).

Ejemplo 110: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

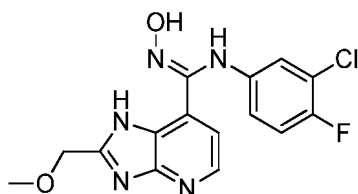
[0540]



[0541] *N*- La (3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 107 usando ácido metoxiacético en lugar de ácido acético. $C_{15}H_{12}ClFN_4O_2$. 334,9 (M+1).



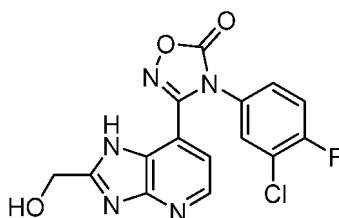
[0542] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (2,62 g, 7,82 mmol), pentacloruro de fósforo (2,44 g, 11,7 mmol) en cloruro de fosforilo (22 ml) y 1,2-dicloroetano (22 ml) se agitaron a 80°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se suspendió en etanol (20 ml) y a esta mezcla se añadió hidroxilamina al 50% en agua (4,8 ml, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. Se añadieron agua y bicarbonato de sodio saturado acuoso y el sólido se filtró y se secó a alto vacío. El sólido se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y a esta mezcla se le añadió carbonildiimidazol (1,90 g, 11,7 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (871 mg). $C_{16}H_{11}ClFN_5O_3$. 376,3 (M+1).



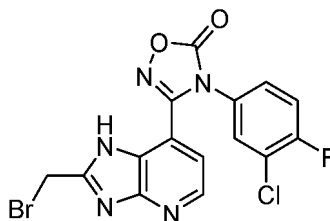
[0543] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 110 se realizó de forma análoga al Ejemplo 95 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{15}H_{13}ClFN_5O_2$. 350,1 (M+1).

Ejemplo 111: 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[0544]



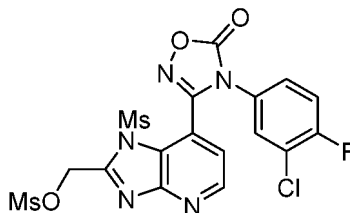
[0545] A una mezcla de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (400 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0 °C se le añadió una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,60 ml, 1,60 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se cargaron en una columna de gel de sílice y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar dos productos: 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (385 mg) y 3-(2-(bromometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. $C_{15}H_9ClFN_5O_3$. 362,0 (M+1).



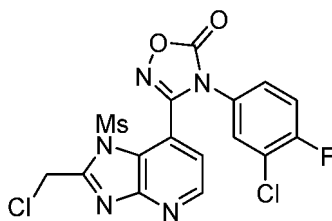
[0546] 3-(2-(bromometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. $C_{15}H_8BrClFN_5O_2$. 425,9 (M+1).

Ejemplo 112: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(morfolinometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

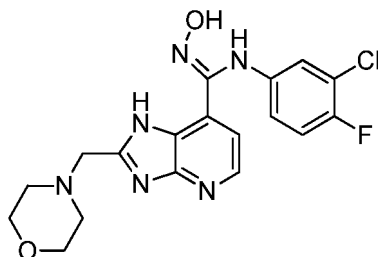
[0547]



[0548] (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metilo metanosulfonato. A una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (510 mg, 1,41 mmol) y trietilamina (1,97 ml, 14,1 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,548 ml, 7,05 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar dos productos: (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (440 mg) y 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. $C_{17}H_{13}ClFN_5O_7S_2$. 518,2 (M+1).



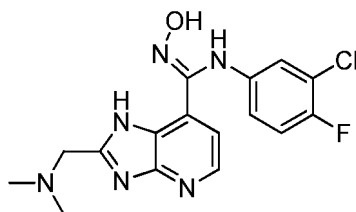
[0549] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona se preparó a partir de la reacción anterior. $C_{16}H_{10}Cl_2FN_5O_4S$. 458,0 (M+1).



[0550] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(morfolinometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una solución de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (27 mg, 0,052 mmol) y morfolina (0,10 ml, 1,1 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a 65°C durante 10 min. La reacción se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). A esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio (0,39 ml, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,05 ml) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. $C_{18}H_{18}ClFN_6O_2$. 405,1 (M+1).

Ejemplo 113: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

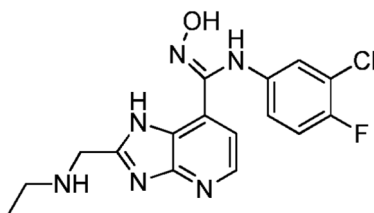
[0551]



[0552] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,065 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 0,655 mL, 1,3 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a 65°C durante 3 h min. La reacción se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). A esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio (0,39 ml, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,05 ml) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado (12 mg). $C_{16}H_{16}ClFN_6O$. 363,1 (M+1).

Ejemplo 114: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0553]

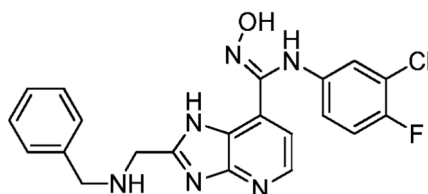


[0554] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El

Ejemplo 114 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2 M etilamina en THF en lugar de morfolina. $C_{16}H_{16}ClFN_6O$. 363,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,76 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 - 6,99 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 115: 2-((Bencilamino)metilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

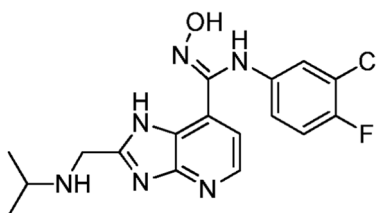
[0555]



[0556] 2-((bencilamino)metilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 115 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando bencilamina en lugar de morfolina. $C_{21}H_{18}ClFN_6O$. 425,1 (M+1).

Ejemplo 116: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

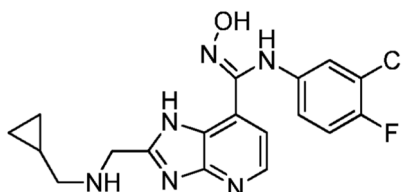
[0557]



[0558] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 116 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando isopropilamina en lugar de morfolina. $C_{17}H_{18}ClFN_6O$. 377,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,28 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 6,96 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,56 - 3,28 (m, 1H), 1,37 - 1,15 (m, 6H).

Ejemplo 117: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

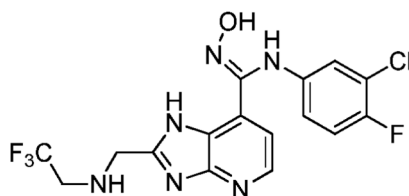
[0559]



[0560] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 117 se realizó de manera análoga al ejemplo 112 usando ciclopropilmetilamina en lugar de morfolina. $C_{18}H_{18}ClFN_6O$. 388,9 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,41 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,28 - 6,98 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,17 - 0,92 (m, 1H), 0,68 - 0,48 (m, 2H), 0,42 - 0,24 (m, 2H).

Ejemplo 118: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2,2,2-trifluoroetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

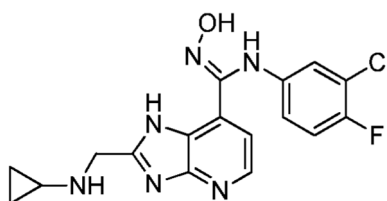
[0561]



[0562] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 118 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de morfolina. $C_{16}H_{13}ClF_4N_6O$. 416,7 (M+1).

Ejemplo 119: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((ciclopropilamino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

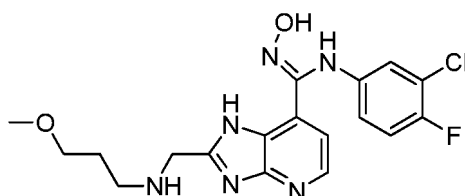
[0563]



[0564] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((ciclopropilamino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 119 se realizó de manera análoga al ejemplo 112 usando ciclopropilamina en lugar de morfolina. $C_{17}H_{16}ClFN_6O$. 374,9 (M+1).

Ejemplo 120: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

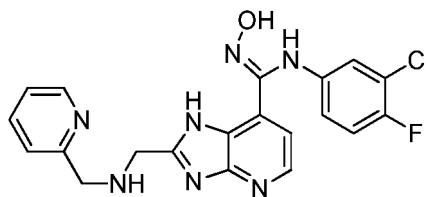
[0565]



[0566] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 120 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 3-metoxipropilamina en lugar de morfolina. $C_{18}H_{20}ClFN_6O_2$. 407,1 (M+1).

Ejemplo 121: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

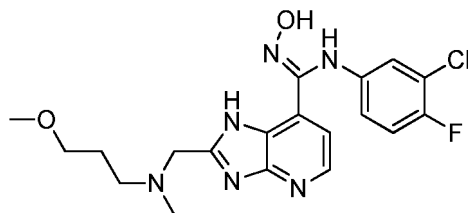
[0567]



[0568] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 121 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando piridina-2-ilmetanamina en lugar de morfolina. $C_{20}H_{17}ClFN_7O$. 426,1 (M+1).

Ejemplo 122: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)(metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

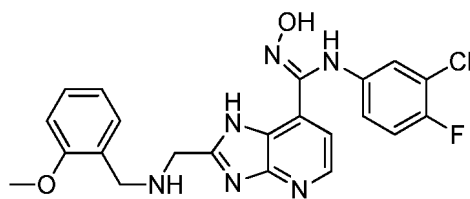
[0569]



[0570] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)(metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 122 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 3-(2-(bromometilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-metoxi-*N*-metilpropan-1-amina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina. $C_{19}H_{22}ClFN_6O_2$. 421,2 ($M+1$).

Ejemplo 123: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-metoxibencilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

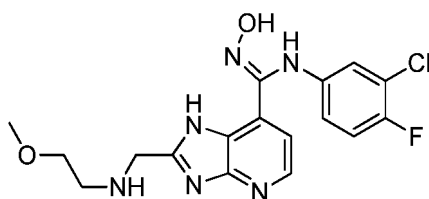
[0571]



[0572] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-metoxibencilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 123 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 2-metoxibencilamina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina. $C_{22}H_{20}ClFN_6O_2$. 455,1 ($M+1$).

Ejemplo 124: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0573]

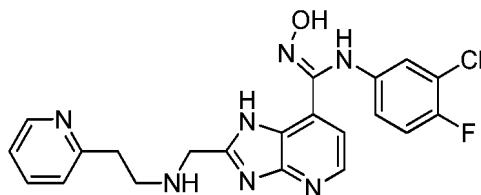


[0574] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 124 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 112 usando 2-metoxietilamina en lugar de morfoline. $C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$. 393,1 ($M+1$).

Ejemplo 125: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-(piridina-2-ilo)etilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0575]

5

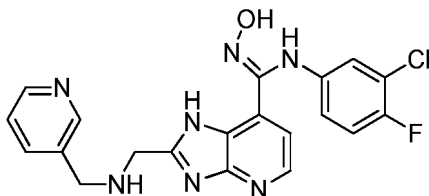


10 **[0576]** *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-(piridina-2-ilo)etilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 125 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2-(piridina-2-ilo)etanamina en lugar de morfolina. $C_{21}H_{19}ClFN_7O$. 440,1 (M+1).

15 **Ejemplo 126:** *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-3-ilmetilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0577]

20

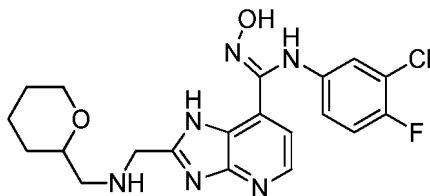


25

30 **[0578]** *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-3-ilmetilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 126 se preparó de manera análoga al ejemplo 112 usando 3-picolilamina en lugar de morfolina. $C_{20}H_{17}ClFN_7O$. 426,1 (M+1).

Ejemplo 127: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)metilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

35 **[0579]**



40

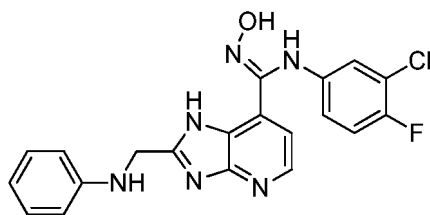
45 **[0580]** *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)metilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 127 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (tetrahydro-2H-pyran-2-ilo)metanamina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina. $C_{20}H_{22}ClFN_6O_2$. 433,1 (M+1).

50

Ejemplo 128: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((fenilamino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0581]

55



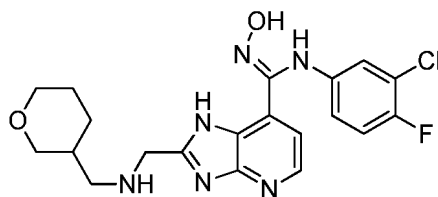
60

65 **[0582]** Una solución de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (14 mg, 0,027 mmol) y anilina (0,025 ml, 0,27 mmol) en

acetonitrilo (1 ml) se agitó a 65°C durante 18 h. A la solución se le añadió isopropilamina (0,1 ml) y la reacción se agitó a 65°C durante 5 minutos. La reacción se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,3 ml). A esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio (0,2 mL, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,05 ml) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. C₂₀H₁₆ClFN₆O. 411,1 (M+1).

Ejemplo 129: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidro-2*H*-pirano-3-ilo)metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

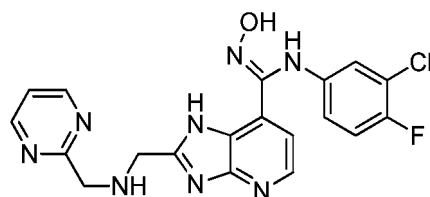
[0583]



[0584] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidro-2*H*-pirano-3-ilo)metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 129 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando (tetrahidro-2*H*-pirano-3-ilo)metanamina en lugar de morfolina. C₂₀H₂₂ClFN₆O₂. 433,1 (M+1).

Ejemplo 130: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((pirimidina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

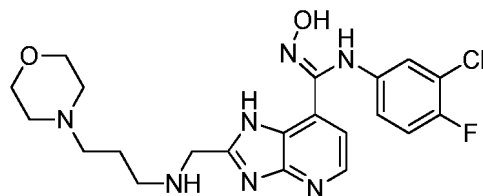
[0585]



[0586] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((pirimidina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 130 se realizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando pirimidina-2-ilmetanamina en lugar de morfolina. C₁₉H₁₆ClFN₈O. 427,1 (M+1).

Ejemplo 131: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*n*-hidroxi-2-(((3-morfolinopropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

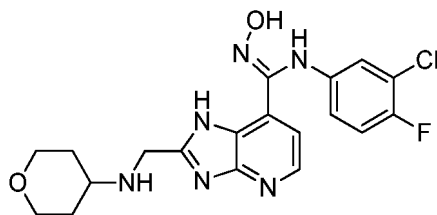
[0587]



[0588] El Ejemplo 131 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 3-morfolinopropan-1-amina en lugar de morfolina. C₂₁H₂₅ClFN₇O₂. 462,2 (M+1).

Ejemplo 132: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

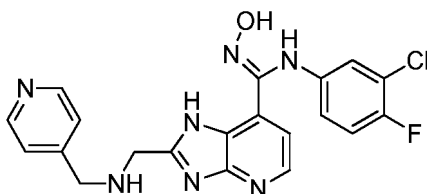
[0589]



[0590] El Ejemplo 132 se realizó de forma análoga al ejemplo 112 usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y tetrahidro-2H-pirano-4-amina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,1 (M+1).

Ejemplo 133: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

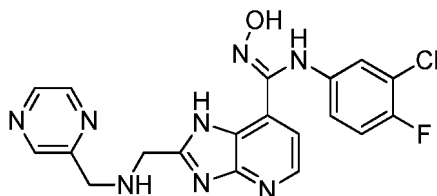
[0591]



[0592] El Ejemplo 133 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 4-picolilamina en lugar de morfolina. $C_{20}H_{17}ClFN_7O$. 426,1 (M+1).

Ejemplo 134: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((pirazina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

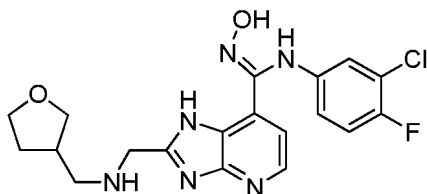
[0593]



[0594] El Ejemplo 134 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando pirazina-2-ilmetanamina en lugar de morfolina. $C_{19}H_{16}ClFN_8O$. 427,1 (M+1).

Ejemplo 135: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahydrofurano-3-ilo)metilo)amino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

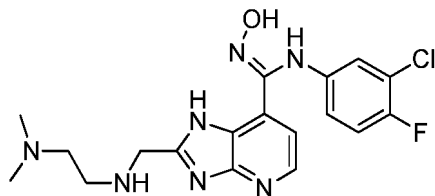
[0595]



[0596] El Ejemplo 135 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(clorometilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (tetrahydrofurano-3-ilo)metanamina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,1 (M+1).

Ejemplo 136: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

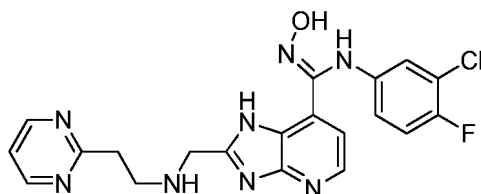
[0597]



[0598] El Ejemplo 136 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina en lugar de morfolina. $C_{18}H_{21}ClFN_7O$. 406,1 ($M+1$).

Ejemplo 137: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-(pirimidina-2-ilo)etilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

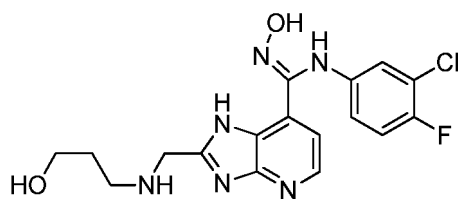
[0599]



[0600] El Ejemplo 137 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2-(pirimidina-2-ilo)etanamina en lugar de morfolina. $C_{20}H_{18}ClFN_8O$. 441,1 ($M+1$).

Ejemplo 138: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-hidroxipropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

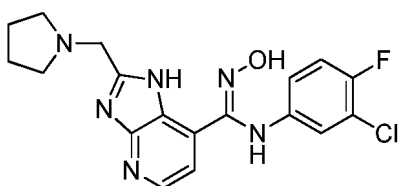
[0601]



[0602] Ejemplo 138 se hizo de forma análoga al Ejemplo 112 usando 3-aminopropanol en lugar de morfolina. $C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$. 393,1 ($M+1$).

Ejemplo 139: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(pirrolidina-1-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0603]

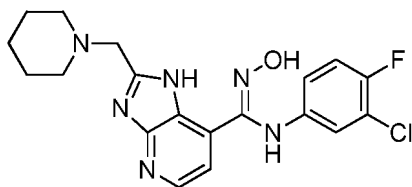


[0604] El Ejemplo 139 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 112 usando pirrolidina en lugar de morfolina. $C_{18}H_{18}ClFN_6O$. 389,1 [$M+1$]⁺.

Ejemplo 140: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(piperidina-1-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-

carboximidamida

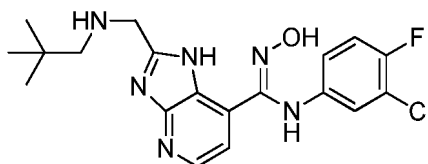
[0605]



[0606] El Ejemplo 140 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 112 usando piperidina en lugar de morfolina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O$. 403,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 141: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((neopentilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

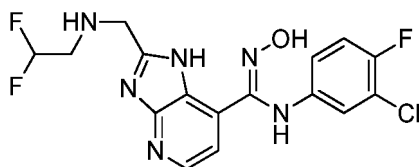
[0607]



[0608] Ejemplo 141 se sintetizó de forma análoga a la del Ejemplo 112 usando 3-(2-(bromometilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 2,2-dimetilpropan-1-amina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina, respectivamente. $C_{19}H_{22}ClFN_6O$. 405,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 142: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2,2-difluoroetilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

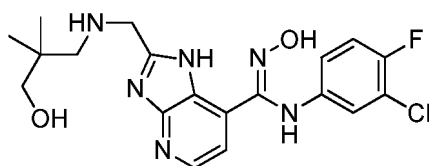
[0609]



[0610] Ejemplo 142 se sintetizó de forma análoga a la del Ejemplo 112 usando 3-(2-(bromometilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 2,2-difluoroetilamina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina, respectivamente. $C_{16}H_{14}ClF_3N_6O$. 399,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 143: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0611]

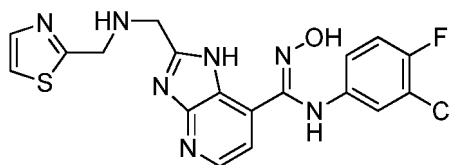


[0612] Ejemplo 143 se sintetizó de forma análoga a la del Ejemplo 112 usando 3-(2-(bromometilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en lugar de (7-

(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina, respectivamente. $C_{19}H_{22}ClFN_6O_2$. 421,2 $[M+1]^+$.

Ejemplo 144: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tiazol-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

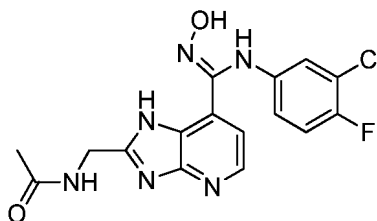
[0613]



[0614] Ejemplo 144 se sintetizó de forma análoga a la del Ejemplo 112 usando 3-(2-(bromometilo)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y tiazol-2-ilmetanamina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina, respectivamente. $C_{18}H_{15}ClFN_7OS$. 432,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 145: *N*-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoil)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metilo)acetamida

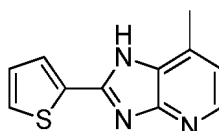
[0615]



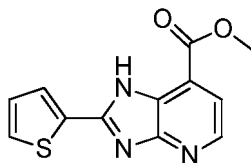
[0616] Una solución de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (17 mg, 0,033 mmol) y amoníaco 0,5 M en dioxano (1,44 ml, 0,722 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a 65°C durante 30 min. La reacción se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,5 ml) y a esta solución se le añadió trietilamina (0,021 ml, 0,15 mmol) y cloruro de acetilo (0,003 ml, 0,045 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y, luego, más cloruro de acetilo (0,003). se añadieron 0,045 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,3 ml). A esta solución se añadió 2N hidróxido de sodio (0,22 ml, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,05 ml) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. $C_{16}H_{14}ClFN_6O_2$. 377,1 $(M+1)$.

Ejemplo 146: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(tiofeno-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

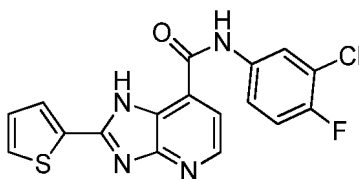
[0617]



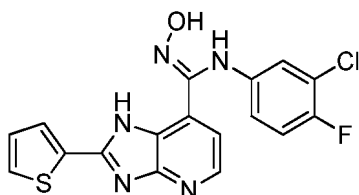
[0618] Metilo-2-(tiofeno-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina. Una solución de 4-metilo-3-nitropiridina-2-amina (400 mg, 2,61 mmol), tiofeno-2-carbaldehído (449 mg, 3,92 mmol) y el hidrosulfito de sodio (1,61 g, 7,84 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y etanol (5 ml) se agitaron a 90°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y a esta mezcla se le añadió agua y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se absorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{11}H_9N_3S$. 216,1 $(M+1)$.



[0619] 2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo. Se agitó una solución de 7-metilo-2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (234 mg, 1,09 mmol) y dióxido de selenio (482, 4,35 mmol) en piridina (2,5 ml) a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de celite se lavó con agua caliente y metanol. El filtrado se concentró y el residuo resultante se secó a alto vacío. El residuo se trajo en metanol (10 ml) y a esta solución se añadió cloruro de tionilo (0,55 ml, 7,6 mmol). La solución se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla resultante se concentró para dar el producto deseado. $C_{12}H_9N_3O_2S$. 260,1 (M+1).



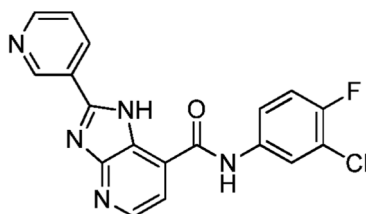
[0620] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (239 mg, 1,64 mmol) de dicloroetano a 0°C bajo nitrógeno se le añadió trimetilaluminio (2 M en heptano, 1,57, 3,15 mmol) gota a gota durante 5 min. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0°C y a esta solución se le añadió 2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo (272 mg, 1,05 mmol). La solución se agitó a 85°C durante 18 horas y, luego, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio saturado a la solución y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 10% y el precipitado resultante se filtró y se secó en alto vacío para dar el producto deseado. $C_{17}H_{10}ClFN_4OS$. 373,1 (M+1).



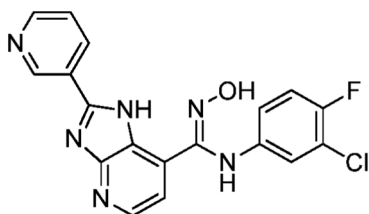
[0621] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 146 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{11}ClFN_5OS$. 388,1 (M+1).

Ejemplo 147: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*n*-hidroxi-2-(piridina-3-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0622]



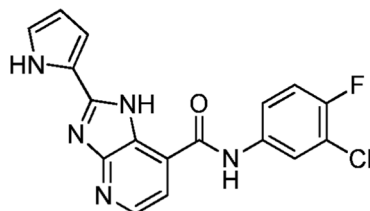
[0623] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(piridina-3-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una mezcla de 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (0,150 g, 0,534 mmol) y nicotinaldehído (0,50 mL, 5,34 mmol) en DMSO se agitó a 100°C bajo atmósfera de aire durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo 3 X con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto final. $C_{18}H_{11}ClFN_5O$. 368,1 [M+1]⁺.



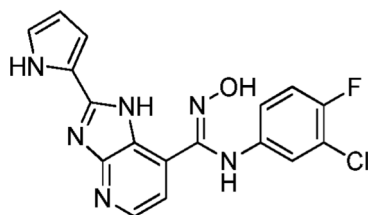
[0624] Ejemplo 147 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(piridina-3-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{18}H_{12}ClFN_6O$. 383,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 148: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(1*H*-pirrol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0625]



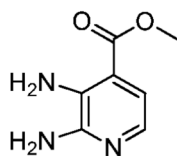
[0626] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1 *H*-pirrol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 147 usando 1*H*-pirrol-2-carbaldehído en lugar de nicotinaldehído. $C_{17}H_{11}ClFN_5O$. 356,1 $[M+1]^+$.



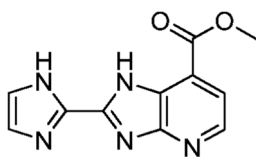
[0627] El Ejemplo 148 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 80, usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1 *H*-pirrol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{12}ClFN_6O$. 371,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 149: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(1*H*-imidazol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

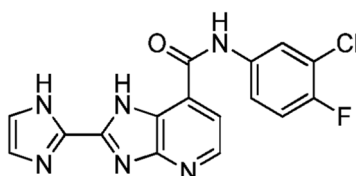
[0628]



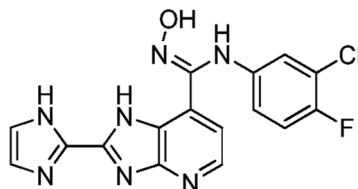
[0629] 2,3-diaminoisonicotinato de metilo. Una mezcla de 2,3-ácido diaminoisonicotínico (2,0 g, 13 mmol) en ácido sulfúrico (2,5 ml) y metanol (25 ml) se agitó a 120°C en un microondas durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso hasta que sea básico y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. $C_7H_9N_3O_2$. 168,1 $(M+1)$.



[0630] El 2-(1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 147 usando 2,3-diaminoisonicotinato de metilo y 1H-imidazol-2-carbaldehído. $C_{11}H_9N_5O_2$. 244,0 (M+1).



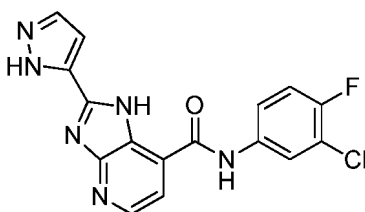
[0631] Se preparó *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 146 usando metilo 2-(1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato en lugar de metilo 2-(tiofeno-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato. $C_{16}H_{10}ClFN_6O$. 357,2 (M+1).



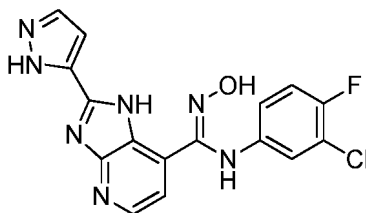
[0632] El Ejemplo 149 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{16}H_{11}ClFN_7O$. 372,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 150: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(1H-pirazol-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0633]



[0634] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1H-pirazol-5-ilo)-1H-Se sintetizó imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 147 usando 1H-pirazol-5-carbaldehído en lugar de nicotinaldehído. $C_{16}H_{10}ClFN_6O$. 357,1 [M+1] $^+$.



[0635] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(1H-pirazol-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Ejemplo 150 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 80, usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1H-pirazol-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{16}H_{11}ClFN_7O$. 372,1 [M+1] $^+$.

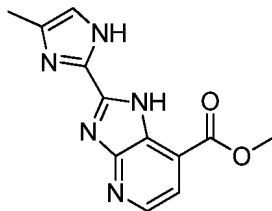
Ejemplo 151: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(4-metilo-1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-

carboximidamida

[0636]

5

10

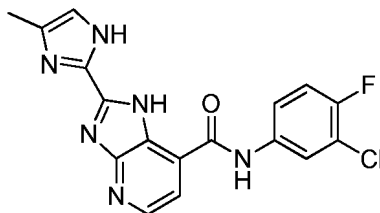


15

[0637] 2-(4-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de metilo 2,3-diaminoisonicotinato (0,102 g, 0,610 mmol) y 4-metilo-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (0,319 g, 2,90 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 100°C bajo atmósfera de aire por 16 h. La mezcla se diluyó con agua y el sólido se aisló por filtración. La torta del filtro se lavó con agua y luego se enfrió sobre hielo seco y se secó sobre el liofilizador para dar el producto deseado, que se tomó sin purificación. $C_{12}H_{11}N_5O_2$. 258,1 $[M+1]^+$.

20

25

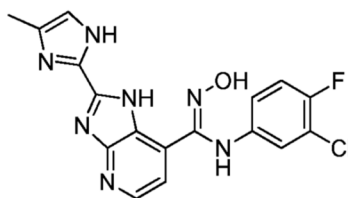


30

[0638] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(4-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. A DA BAL-Me₃ (0,128 g, 0,499 mmol) en THF (2 ml) se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (0,073 g, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. Una suspensión de 2-(4-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo (0,080 g, 0,311 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 65°C durante 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de 1N HCL (1 ml) y luego se diluyó con agua/EtOAc. La capa acuosa se extrajo 3 3 con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró sobre gel de sílice, y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{17}H_{12}ClFN_6O$. 371,1 $[M+1]^+$.

35

40



45

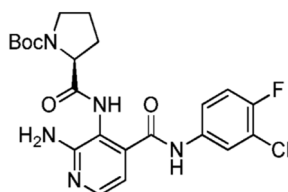
[0639] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(4-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. A una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(4-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida (0,009 g, 0,024 mmol) en DCE (0,5 ml) y cloruro de fosforilo (0,5 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (0,008 g, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 4 h. Se añadió pentacloruro de fósforo adicional (0,008 g, 0,036 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 72 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOH (3 ml) y se añadió hidroxilamina (0,05 ml de una solución al 50% p/p en agua, 0,82 mmol). La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con DMSO/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto deseado. $C_{17}H_{13}ClFN_7O$. 386,0 $[M+1]^+$.

50

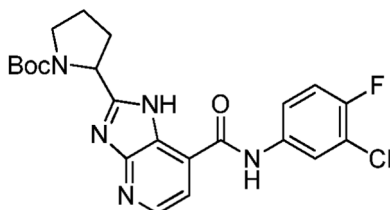
55

Ejemplo 152: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(pirrolidina-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

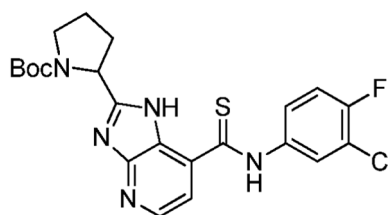
[0640]



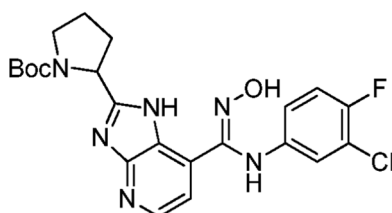
[0641] (*S*)-*tert*-butilo 2-((2-amino-4-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)piridina-3-ilo)carbamoilo)pirrolidina-1-carboxilato. A la *N*-Boc-L-prolina (0,429 g, 1,991 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de isobutilo (0,57 ml, 4,38 mmol) gota a gota, seguido de TEA (0,69 mL, 4,98 mmol). Se añadió 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (0,559 g, 1,991 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo 3 X con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice, y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado. C₂₂H₂₅ClFN₅O₄. 478,2 [M+1]⁺.



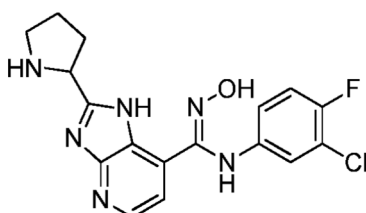
[0642] *tert*-butilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato. Una solución de (*S*)-*tert*-butilo 2-((2-amino-4-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)piridina-3-ilo)carbamoilo)pirrolidina-1-carboxilato (0,094 g, 0,197 mmol) en AcOH (4 ml) se calentó a 65°C durante 4 h y a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre sat. solución de bicarb y EtOAc y la capa acuosa fue extraída 3 X con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el producto deseado. C₂₂H₂₃ClFN₅O₃. 460,1 [M+1]⁺.



[0643] *tert*-butilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamotioilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato. Una mezcla de *tert*-butilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato (0,043 g, 0,093 mmol) y el reactivo de Lawesson (0,076 g, 0,187 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 95°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el producto deseado. C₂₂H₂₃ClFN₅O₂S. 476,1 [M+1]⁺.



[0644] *tert*-butilo 2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato. A una mezcla de *tert*-butilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamotioilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato de metilo (0,019 g, Se añadieron 0,040 mmol) en MeOH (2 ml) de hidroxilamina (0,12 ml de una solución al 50% p/p en agua, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con salmuera y EtOAc. La capa acuosa se extrajo 4 X con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. C₂₂H₂₄ClFN₆O₃. 475,2 [M+1]⁺.

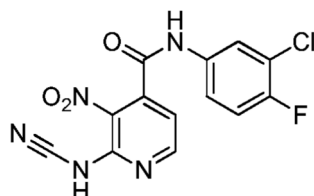


[0645] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(pirrolidina-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. A una

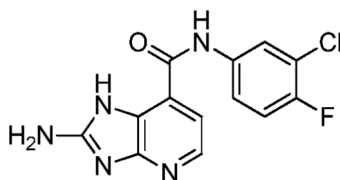
solución de *tert*-butilo 2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)pirrolidina-1-carboxilato (0,018 g, 0,038 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en DMSO/agua y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto deseado. C₁₇H₁₆ClFN₆O. 375,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 153: 2-Amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

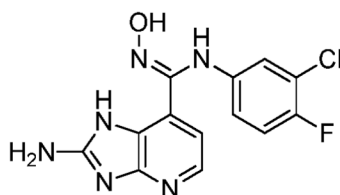
[0646]



[0647] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-cianamido-3-nitroisonicotinamida. Una mezcla de 2-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-nitroisonicotinamida (1,02 g, 3,09 mmol), cianamida (260 mg, 6,18 mmol) y carbonato de potasio (1,28 g, 9,27 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (1,03 g). C₁₃H₇ClFN₅O₃. 336,0 (M+1).



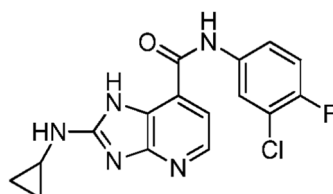
[0648] 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-cianamido-3-nitroisonicotinamida (1,07 g, 3,20 mmol) e hidrosulfito de sodio (1,96 g, 9,59 mmol) en etanol (10 ml) y sulfóxido de dimetilo (10 mL) se agitó a 70°C durante 24 h. Se añadió agua y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se absorbieron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado. C₁₃H₉ClFN₅O. 306,1 (M+1).



[0649] 2-Amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 153 se realizó de manera análoga al ejemplo 107 usando 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₁₃H₁₀ClFN₆O. 321,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 1H), 6,63 - 6,54 (m, 1H).

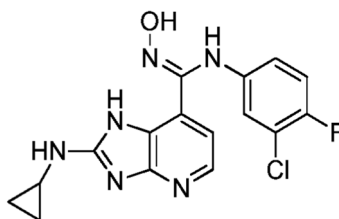
Ejemplo 154: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0650]



[0651] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. Se disolvió 2,3-

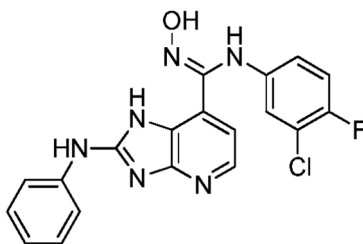
diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (0,54 g, 0,002 mol) en THF (5 ml), a la solución se le añadió isotiocianato de ciclopropilo (0,23 g, 0,002 mmol) y trietilamina (1,95 g, 0,02 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche, luego se añadió a la mezcla de reacción clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (0,44 g, 0,002 mol), se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y luego se añadió agua. El producto se derrumbó para proporcionar 200 mg del producto deseado. $C_{16}H_{13}ClFN_5O$. 346,1 (M+1).



[0652] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 154 se realizó de manera análoga al ejemplo 107 usando el Procedimiento General para la formación de hidroxiamidina. $C_{16}H_{14}ClFN_5O$. 361,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 6,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 2,81 (dq, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 0,83 (td, J = 7,1, 5,0 Hz, 2H), 0,59 (p, J = 4,7 Hz, 2H).

Ejemplo 155: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(fenilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

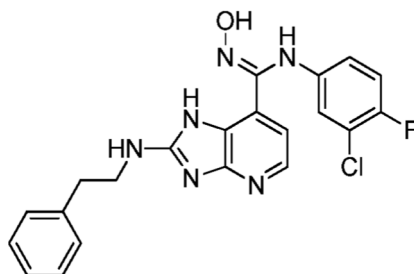
[0653]



[0654] Ejemplo 155 se hizo de manera análoga al Ejemplo 154 usando isotiocianato de fenilo. $C_{19}H_{14}ClFN_5O$ 397,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 7,02 (dt, J = 5,6, 2,6 Hz, 2H), 6,60 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H).

Ejemplo 156: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(fenetilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0655]

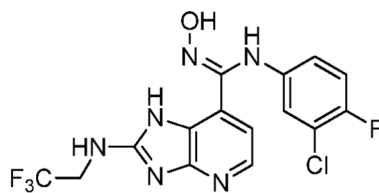


[0656] Ejemplo 156 se hizo de forma análoga al Ejemplo 154 usando (2-isotiocianatoetilo)benceno. $C_{21}H_{18}ClFN_5O$. 425,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 6H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 157: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2,2,2-trifluoroetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0657]

5

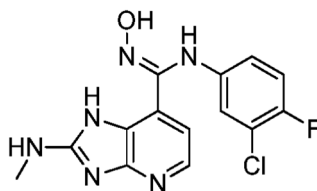


10 **[0658]** El Ejemplo 157 se preparó de manera análoga al Ejemplo 154 usando 1,1,1-trifluoro-2-isotiocianatoetano. $C_{15}H_{11}ClF_4N_6O$. 403,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 19,0, 8,5, 4,0 Hz, 3H), 6,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H).

15 **Ejemplo 158:** *N*-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0659]

20



25

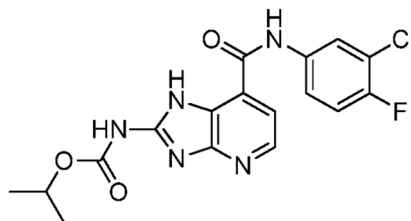
30 **[0660]** Ejemplo 158 se hizo de manera análoga al Ejemplo 154 usando isotiocianato de metilo. $C_{14}H_{12}ClFN_6O$. 335,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

30

Ejemplo 159: isopropilo (7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)carbamato

[0661]

35

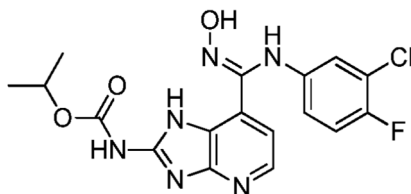


40

45 **[0662]** Isopropilo (7-(3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)carbamato. A una mezcla de 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida (30 mg, 0,098 mmol) y trietilamina (0,041 mL, 0,29 mmol) en diclorometano a 0°C se añadió solución de clorofornato de isopropilo (1 M en tolueno, 0,118 mL, 0,118 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado mezclado con isopropilo 7-(3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-2-((isopropoxycarbonilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-1-carboxilato. $C_{17}H_{15}ClFN_5O_3$. 392,2 (M+1).

50

55



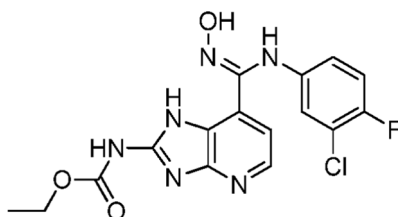
60

[0663] (7-(*N*-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)carbamato de isopropilo. El Ejemplo 159 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando (7-(3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-

1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)carbamato de isopropilo en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. C₁₇H₁₆ClFN₆O₃. 407,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 6,67 - 6,57 (m, 1H), 5,00 (dq, *J* = 6,3, 6,3 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 160: (7-(*N*-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)carbamato de etilo

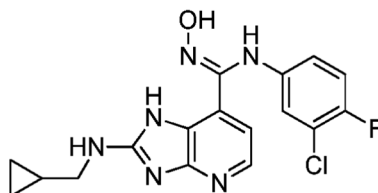
[0664]



[0665] El Ejemplo 160 se realizó de manera análoga al Ejemplo 154 usando O-etilo carbonisotiocianatido. C₁₆H₁₄ClFN₆O₃. 393,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,62 (ddd, *J* = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 161: *N*-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-2-((ciclopropilmetilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

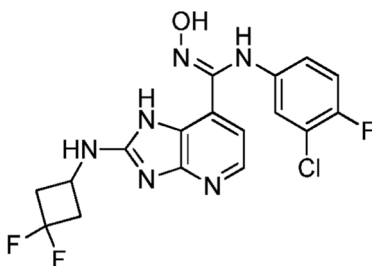
[0666]



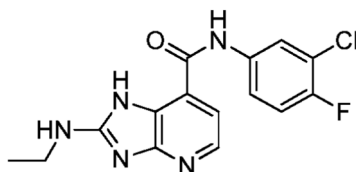
[0667] El Ejemplo 161 se realizó de forma análoga al Ejemplo 154 usando ciclopropilmetilo isotiocianato. C₁₇H₁₆ClFN₆O. 375,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,50-7,25 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,58 (ddd, *J* = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,31 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,11 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 0,57 - 0,40 (m, 2H), 0,33 - 0,19 (m, 2H).

Ejemplo 162: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3,3-difluorociclobutilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

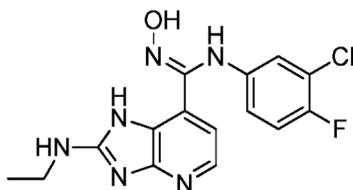
[0668]



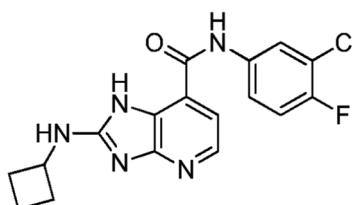
[0669] El Ejemplo 162 se preparó de manera análoga al Ejemplo 154 usando 1,1-difluoro-3-isotiocianatociclobutano. C₁₇H₁₄ClF₃N₆O. 411,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,9, 6,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,54 (ddd, *J* = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,03 (tt, *J* = 14,3, 7,9 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H).

Ejemplo 163: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida**[0670]**

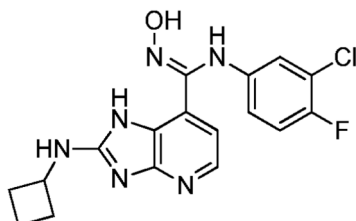
[0671] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 154 usando isotiocianato de etilo. $C_{15}H_{13}ClFN_5O$. 333,9 (M+1).



[0672] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 163 se realizó de manera análoga al ejemplo 107 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{15}H_{14}ClFN_6O$. 349,1 (M+1).

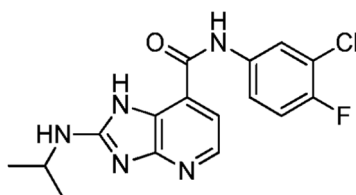
Ejemplo 164: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida**[0673]**

[0674] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. El Ejemplo 164 se realizó de manera análoga al ejemplo 154 usando isotiocianato de ciclobutilo. $C_{17}H_{15}ClFN_5O$. 360,2 (M+1).

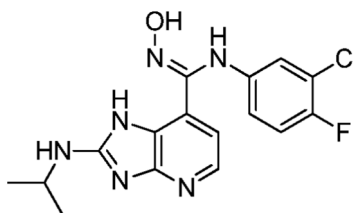


[0675] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 164 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{16}ClFN_6O$. 375,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,1,2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,62 - 6,50 (m, 1H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo 165: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(isopropilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida**[0676]**



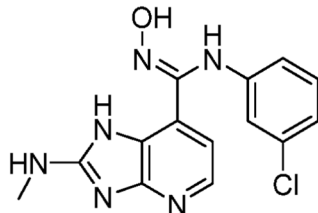
[0677] Se preparó *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(isopropilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de manera análoga al Ejemplo 154 usando isotiocianato de isopropilo. $C_{16}H_{15}ClFN_5O$. 348,2 (M+1).



[0678] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(isopropilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 165 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(isopropilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{16}H_{15}ClFN_5O$. 363,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,62 - 6,56 (m, 1H), 4,06 (sexo, J = 6,5 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 166: *N*-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

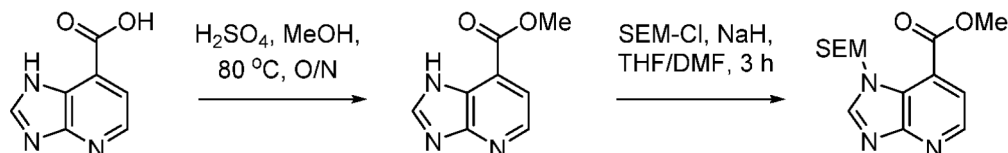
[0679]



[0680] El Ejemplo 166 se preparó de manera análoga al Ejemplo 158 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida $C_{14}H_{13}ClN_5O$, 316,3/318,6 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (br. s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 - 6,79 (m, 2H), 6,62 - 6,43 (m, 1H), 3,01 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Ejemplo 167: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

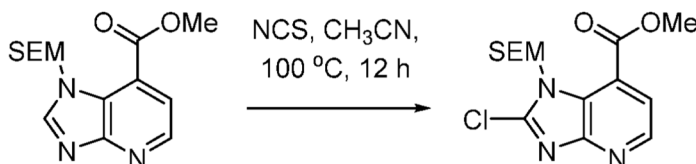
[0681]



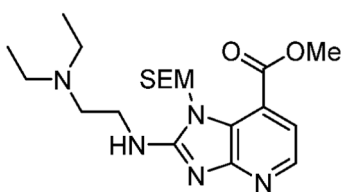
[0682] 1H-Imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico (10 g, 61 mmol, 1 equiv) se disolvió en metanol (160 ml), H_2SO_4 (10 ml, 189 mmol, 3,08 equiv.), y la reacción se agitó a 80°C durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de una solución de NaOMe en metanol (80 ml, solución al 13% en peso, 189 mmol, 3,08 equiv.) A 0°C. Posteriormente se eliminó el metanol *al vacío*, el sólido resultante se suspendió en agua y se filtró. El sólido se secó en un horno de vacío (65°C) durante la noche. Se obtuvo 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo como un sólido marrón. $C_8H_7N_3O_2$, 178,06 (M+1).

[0683] A una suspensión de metilo 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato (7,8 g, 44 mmol, 1 equiv.) En una mezcla de THF/DMF (70 ml, relación 6: 1) fue Se añadió una dispersión de NaH al 60% en peso (2,1 g, 53 mmol, 1,2 equiv.) en tres porciones. Una vez que cesó la evolución de gas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió SEM-Cl

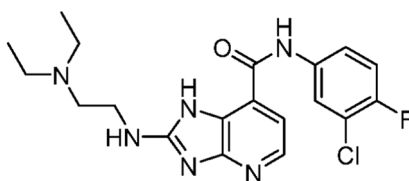
(9,3 ml, 53 mmol, 1,2 equiv.). El baño de hielo se retira posteriormente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de ser inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron *a vacío*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ más de 20 minutos). Se aisló 1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$. 308,01 ($\text{M}+1$).



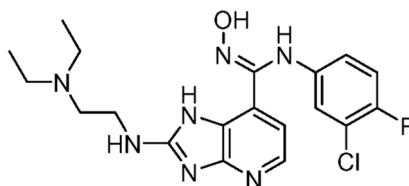
[0684] A una solución de metilo 1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato (1,1 g, 4 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (23,1 ml) se añadió NCS (0,72 g, 5 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en un recipiente sellado durante 12 h. El acetonitrilo se elimina posteriormente *al vacío* y se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ más de 20 minutos). se obtuvo 2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Si}$. 341,94/343,93 ($\text{M}+1$).



[0685] El Compuesto anterior se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando *N,N*-dietiletano-1,2-diamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina y 2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato en lugar de 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal de TFA de 2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de etilo se obtenido como un aceite amarillo. $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$. 422,23 ($\text{M}+1$).



[0686] El compuesto anterior se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dietilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal de TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se aisló como un blanco sólido. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_6\text{O}$. 405,21/407,14 ($\text{M}+1$).

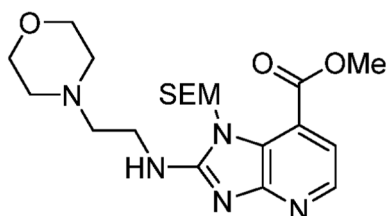


[0687] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 59 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanco. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClFN}_7\text{O}$. 420,16/422,13 ($\text{M}+1$). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H),

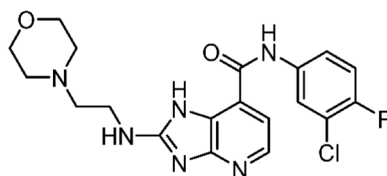
6,99 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,56 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,32 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,40 (9F), -126,69 (1F).

Ejemplo 168: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

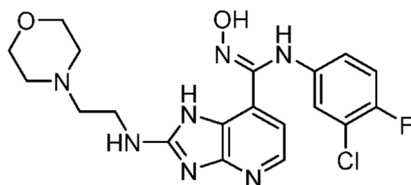
[0688]



[0689] El Compuesto anterior se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 39 usando 2-morfolinoetanamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina y 2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxilato en lugar de metilo 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. La sal de TFA de 2-((2-morfolinoetilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$. 436,21 ($M+1$).



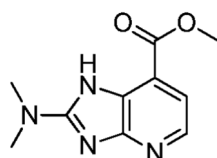
[0690] El compuesto anterior se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 39 usando 2-((2-morfolinoetilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal de TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$. 419,22/421,14 ($M+1$).



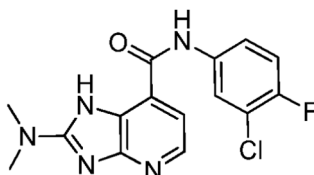
[0691] *N*-(3-Cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 59 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. La sal de TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida como un sólido blanco $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_2$. 434,16/436,14 ($M+1$). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (br s, 1H), 10,11 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,57 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 8H), 3,44 - 3,20 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,51 (9F), -126,65 (1F).

Ejemplo 169: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(dimetilamino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

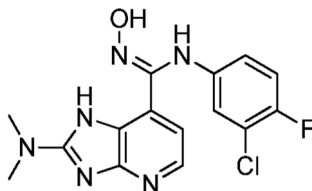
[0692]



[0693] 2-(Dimetilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato de metilo. El 2,3-diaminoisonicotinato de metilo disuelto (0,2 g, 1 mmol) en DCM (5 ml), a la solución se añadió cloruro de fosgeniminio (0,39 g, 2 mmol) y trietilamina (0,6 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 grados durante 3 h. Luego, la reacción se interrumpió con una solución de NaHCO₃, se diluyó con EtOAc, disolvente orgánico evaporado, el residuo se purificó con una columna Combi-Flash para proporcionar el producto deseado. C₁₀H₁₂N₄O₂. 221,1 (M+1).



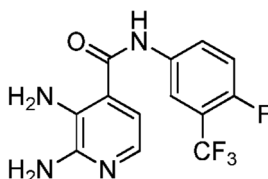
[0694] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(dimetilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando metilo 2-(dimetilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxilato. C₁₆H₁₄ClFN₄O. 334,2 (M+1).



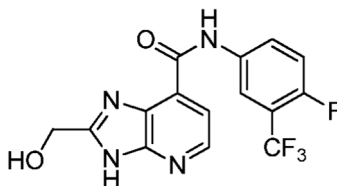
[0695] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(dimetilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 169 se realizó de manera análoga al Ejemplo 107 usando el Procedimiento General para la formación de hidroxiamidina. C₁₅H₁₄ClFN₆O. 349,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,12 - 6,98 (m, 2H), 6,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 6H).

Ejemplo 170: 2-(Clorometilo)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0696]

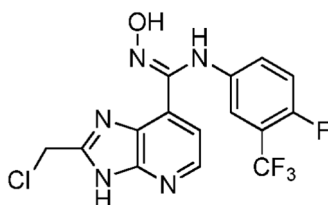


[0697] 2,3-diamino-N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)isonicotinamida. A una solución de 3-fluoro-4-trifluorometilo-anilina (0,1 g, 0,65 mmol), 2,3-ácido diaminoisonicotínico (0,234 g, 1 mmol) y trietilamina (0,18 mL, 1 mmol) en DMF (2 mL) HATU añadido (0,186 g, 0,78 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0- > 100% acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado como cristales amarillos. C₁₃H₁₀F₄N₄O. 315,1 (M+1).



[0698] N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-2-(hidroximetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. 2,3-diamino-N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)isonicotinamida (0,078 g, 0,25 mmol) y el ácido 2-hidroxiacético (0,378 g, 5 mmol) se calentó puro en un reactor de microondas a 170°C por 20 min. Se añadió LiOH (0,15 g, 6 mmol) en dioxano/agua

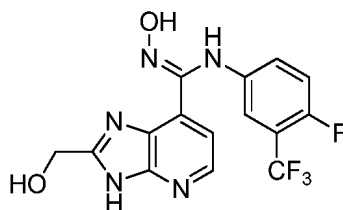
(0,6/2 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y la capa acuosa se lavó tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron para dar el producto deseado. $C_{15}H_{10}F_4N_4O_2$. 355,1 (M+1).



[0699] 2-(Clorometilo)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-2-(hidroximetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (0,22 g, 0,62 mmol), $POCl_3$ (0,6 ml, 6 mM) y PCL_5 (0,26 g, 0,1 mM) se agitó en dioxano (0,6 ml) a TA durante 30 min. Los volátiles se eliminaron y el exceso de NH_2OH en acetonitrilo (2 ml, 1/10 50% NH_2OH en agua/acetonitrilo), se agitó a TA durante 10 min. Se eliminaron los volátiles. La purificación por HPLC preparatoria (5-100% de MeCN en agua, 0,1% de TFA) proporcionó el producto deseado. $C_{15}H_{10}ClF_4N_5O$. 386,1,08 (M-1).

Ejemplo 171: *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-2-(hidroximetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

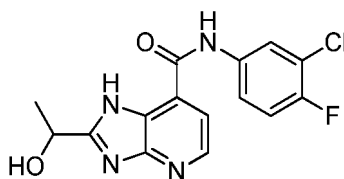
[0700]



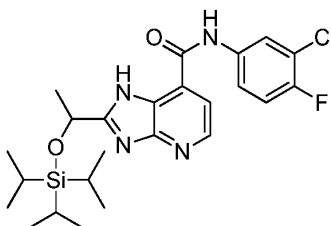
[0701] 2-(Clorometilo)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. (0,006 g, 0,17 mM), NaI (0,010 g, 0,67 mM) y NaOAc (0,010 g, 1,7 mM) se agitaron en acetona (3 ml) a TA durante 30 min. Después de la filtración, se eliminaron los volátiles. La purificación por HPLC preparatoria (5-100% de MeCN en agua, 0,1% de TFA) proporcionó el producto deseado. $C_{15}H_{11}F_4N_5O_2$. Masa exacta: 370,1 (M+1).

Ejemplo 172: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

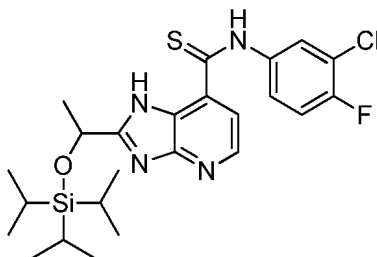
[0702]



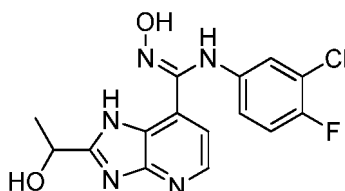
[0703] Una suspensión de 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (200 mg, 0,713 mmol) y ácido 2-hidroxipropanoico (1,0 ml, 13 mmol) se roció con argón durante 1 minuto, luego se selló y se agitó a 180°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio 1 M (20 ml, 20 mmol), luego se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{15}H_{12}ClFN_4O_2$. 335,1 (M+1).



[0704] Se preparó *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 183 utilizando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{24}H_{32}ClFN_4O_2Si$. 491,2 (M+1).



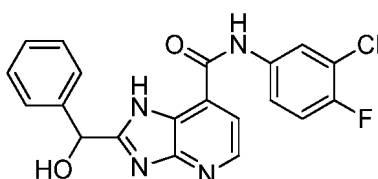
[0705] Se preparó *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carbotioamida de forma análoga al Ejemplo 183 utilizando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{24}H_{32}ClFN_4OSSi$. 507,2 (M+1).



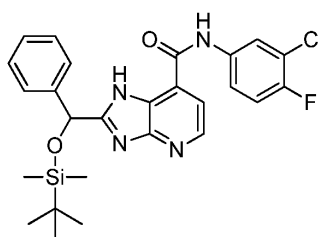
[0706] Una suspensión de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carbotioamida (30 mg, 0,059 mmol) en metanol (3 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 0,12 ml, 0,46 mmol). La solución resultante se agitó a 70°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una cantidad adicional de cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 0,12 mL, 0,46 mmol) y se agitó a 70°C durante 7 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en metanol (2,4 ml), se trató con hidroxilamina (solución al 50% en agua, 0,370 ml, 6,0 mmol) y se agitó a 70°C durante 2 h en un vial sellado. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*'-hidroxi-2-(1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. $C_{15}H_{13}ClFN_5O_2$. 350,1 (M+1).

Ejemplo 173: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*'-hidroxi-2-(hidroxi(fenilo)metilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

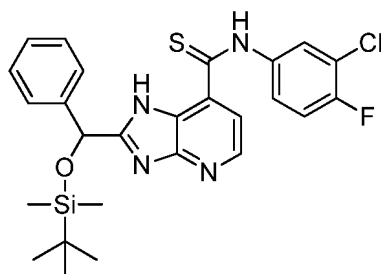
[0707]



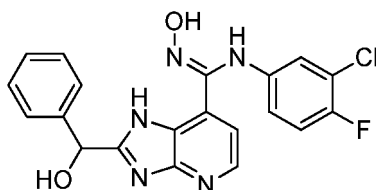
[0708] Una suspensión de 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (400 mg, 1,43 mmol) y 2-hidroxi-2-ácido fenilacético (1,74 g, 11,4 mmol) en dioxano (3,5 ml) se roció con argón durante 1 minuto, luego se selló y se agitó a 180°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio 1 M (14,3 ml, 14,3 mmol), luego se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(hidroxi(fenilo)metilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{20}H_{14}ClFN_4O_2$. 397,1 (M+1).



[0709] 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi) (fenilo)metilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 183 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(hidroxi(fenilo)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo. C₂₆H₂₈ClFN₄O₂Si. 511,2 (M+1).



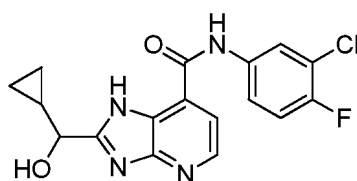
[0710] 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi) (fenilo)metilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 183 usando 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi) (fenilo)metilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. C₂₆H₂₈ClFN₄OSSi. 527,1 (M+1).



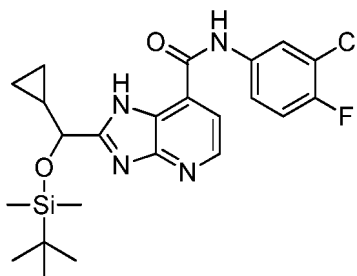
[0711] El Ejemplo 173 se preparó de manera análoga al Ejemplo 172 usando 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi) (fenilo)metilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. C₂₀H₁₅ClFN₄O₂. 413,0 (M+1).

Ejemplo 174: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilo(hidroxi)metilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0712]

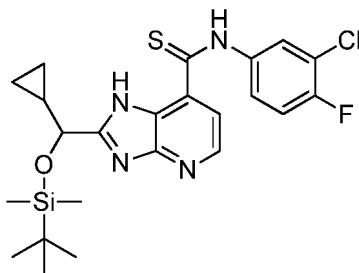


[0713] Se preparó N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilo(hidroxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 173 usando 2-ciclopropilo-2-ácido hidroxiaacético en lugar del 2-hidroxi-2-ácido fenilacético. C₁₇H₁₄ClFN₄O₂. 361,1 (M+1).

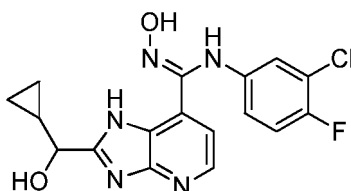


[0714] 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi)(ciclopropilo)metilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 183 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilo(hidroxi)metilo)-

1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trisulfopilsulfonato de triisopilsililo. $C_{23}H_{28}ClFN_4O_2Si$. 475,2 (M+1).



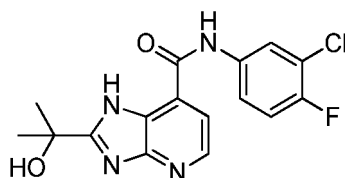
[0715] 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi)(ciclopropilo)metilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-Carbotioamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 183 usando 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi)(ciclopropilo)metilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{23}H_{28}ClFN_4OSSi$. 491,2 (M+1).



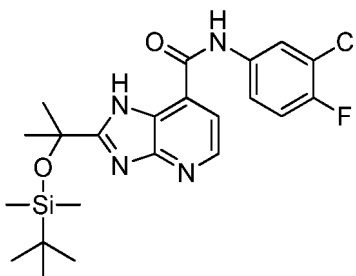
[0716] El Ejemplo 175 se preparó de manera análoga al Ejemplo 172 usando 2-(((*tert*-butildimetilsililo)oxi)(ciclopropilo)metilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida. $C_{17}H_{15}ClFN_5O_2$. 376,1 (M+1).

Ejemplo 175: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-hidroxipropan-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0717]

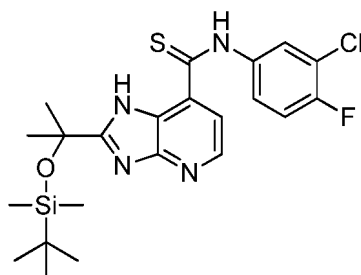


[0718] Una suspensión de 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (400 mg, 1,43 mmol) y 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico (1,19 g, 11,4 mmol) en dioxano (2 ml) se roció con argón durante 1 minuto, luego se selló y se agitó a 180°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se trató con hidróxido de litio 1 M (14,3 ml, 14,3 mmol), luego se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró luego, y el filtrado resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2 M para dar un precipitado. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua para proporcionar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxipropan-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{16}H_{14}ClFN_4O_2$. 349,1 (M+1).

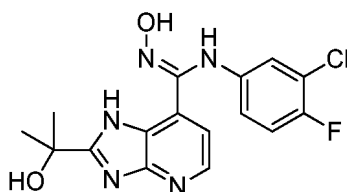


[0719] 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)propano-2-ilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 183 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxipropan-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo en lugar de *N*-(3-cloro-

4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y triisopropilsililo trifluorometanosulfonato. $C_{22}H_{28}ClFN_4O_2Si$. 463,2 (M+1).



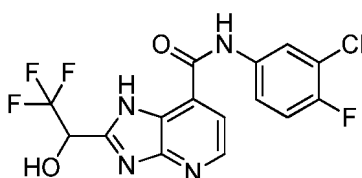
[0720] 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)propano-2-ilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se hizo de manera análoga al Ejemplo 183 usando 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)propano-2-ilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{22}H_{28}ClFN_4OSSi$. 479,1 (M+1).



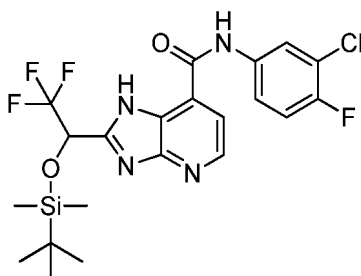
[0721] El Ejemplo 175 se preparó de manera análoga al Ejemplo 172 usando 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)propano-2-ilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{16}H_{15}ClFN_5O_2$. 364,1 (M+1).

Ejemplo 176: -N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

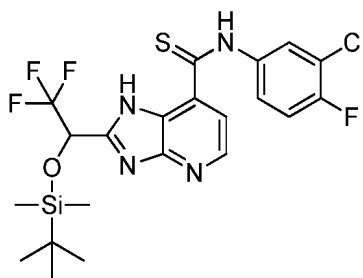
[0722]



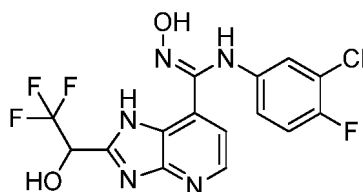
[0723] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 175 usando 3,3,3-trifluoro-2-ácido hidroxipropanoico en lugar de 2-hidroxi-2-ácido metilpropanoico. $C_{15}H_9ClF_4N_4O_2$. 389,0 (M+1).



[0724] 2-(1-((*tert*-Butildimetilsililo)oxi)-2,2,2-trifluoroetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 183 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo. $C_{21}H_{23}ClF_4N_4O_2Si$. 503,1 (M+1).



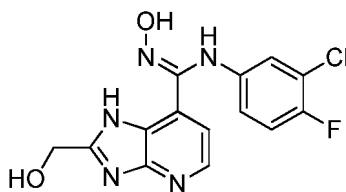
[0725] 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,2,2-trifluoroetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 183 usando 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,2,2-trifluoroetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{21}H_{23}ClF_4N_4OSSi$. 519,1 ($M+1$).



[0726] El Ejemplo 176 se preparó de manera análoga al Ejemplo 172 usando 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2,2,2-trifluoroetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida. $C_{15}H_{10}ClF_4N_5O_2$. 404,1 ($M+1$).

Ejemplo 177: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

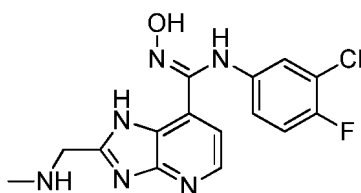
[0727]



[0728] Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (20 mg, 0,055 mmol) en tetrahidrofurano (0,75 ml) se trató con agua (0,75 ml) seguido de hidróxido de sodio 2 M (0,75 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos, luego se acidificó con ácido acético y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{14}H_{11}ClF_4N_5O_2$. 336,1 ($M+1$).

Ejemplo 178: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0729]

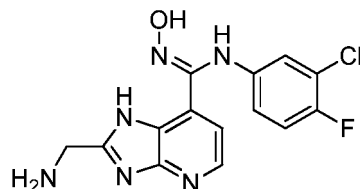


[0730] El Ejemplo 178 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando metilamina (solución 2,0 M en THF) en lugar de morfolina. $C_{15}H_{14}ClFN_6O$. 349,1 ($M+1$).

Ejemplo 179: 2-(Aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-

carboximidamida

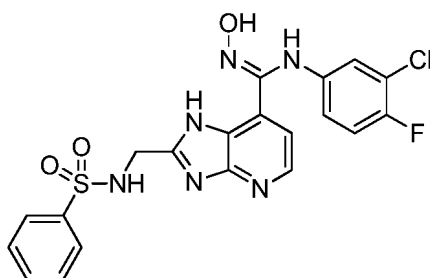
[0731]



[0732] Una solución de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (10 mg, 0,019 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se trató con amoníaco (solución 0,5 M en dioxano, 0,50 ml, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se recogió en tetrahidrofurano (0,50 ml) y se trató con agua (0,50 ml) seguido de hidróxido de sodio 2 M (0,20 ml, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se acidificó con ácido acético y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{14}H_{12}ClFN_6O$. 335,1 (M+1).

Ejemplo 180: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(fenilosulfonamidometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

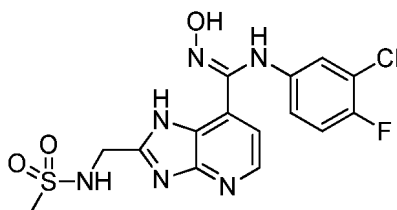
[0733]



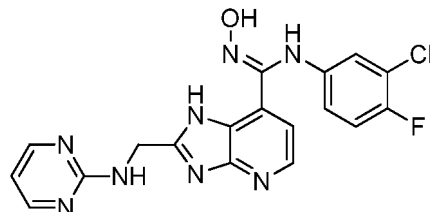
[0734] Una solución de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (36 mg, 0,069 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con amoníaco (solución 0,5 M en dioxano, 1,9 ml, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con piridina (0,054 ml, 0,67 mmol) y se dividió en dos lotes de igual volumen. Luego, uno de estos lotes se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (solución 0,78 M en diclorometano, 0,130 ml, 0,100 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos, luego se enfrió a 0°C y se trató con agua. Luego, la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida, luego se trató con tetrahidrofurano (1 ml) seguido de hidróxido de sodio 2 M (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se acidificó luego con ácido acético, se concentró parcialmente a presión reducida, se diluyó con dimetilsulfóxido (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{20}H_{16}ClFN_6O_3S$. 475,1 (M+1).

Ejemplo 181: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metilsulfonamidometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

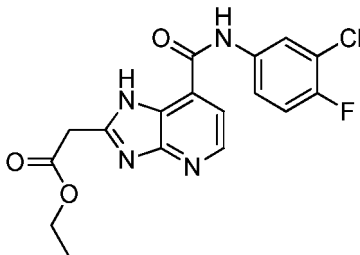
[0735]



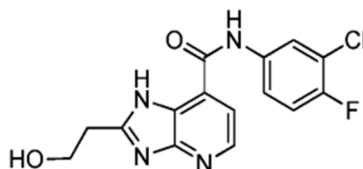
[0736] El Ejemplo 181 se preparó de manera análoga al ejemplo 180 usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de bencenosulfonilo. $C_{15}H_{14}ClFN_6O_3S$. 413,0 (M+1).

Ejemplo 182: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida**[0737]**

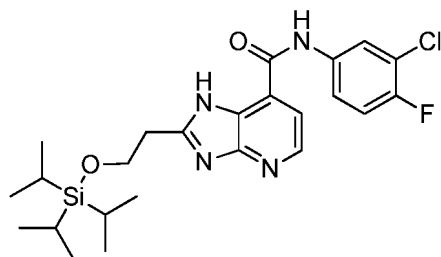
[0738] Una solución de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo (59 mg, 0,114 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con amoníaco (solución 0,5 M en dioxano, 1,9 ml, 0,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se dividió luego en dos lotes de igual volumen. Uno de los lotes se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en DMSO (1 ml). La solución se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,061 ml, 0,35 mmol) seguido de 2-fluoropirimidina (23 mg, 0,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se trató luego con agua (1 ml) e hidróxido de sodio 2 M (0,5 ml) y se agitó durante 15 minutos, luego se acidificó ácido acético, se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{18}H_{14}ClFN_6O$. 413,1 (M+1).

Ejemplo 183: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida**[0739]**

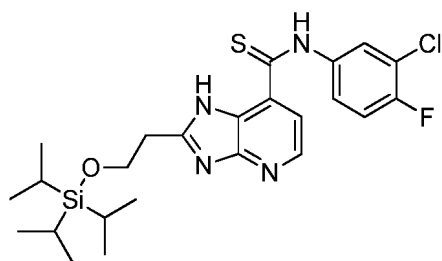
[0740] 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)acetato de etilo. Una suspensión de 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (10,9 g, 38,8 mmol) y clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (30,4 g, 155 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se añadió una porción adicional de hidrócloruro de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (30,4 g, 155 mmol). La suspensión se agitó a 80°C durante 24 h adicionales. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con agua y se secó bajo una corriente de aire para proporcionar el producto deseado. $C_{17}H_{14}ClFN_4O_3$. 377,1 (M+1).



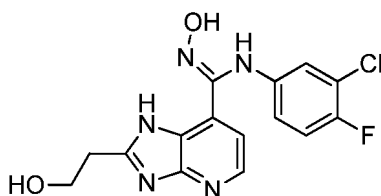
[0741] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. A una suspensión agitada de acetato de etilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo) (5,55 g, 14,7 mmol) en THF (210 ml) bajo una presión positiva de nitrógeno se añadió borohidruro de litio (3,21 g, 147 mmol) en cinco porciones iguales. La mezcla resultante se agitó luego a 40°C durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a 0°C y se añadió agua (83 ml) lentamente, de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15°C. Después de 30 minutos de agitación, se añadió lentamente ácido clorhídrico 1 M (660 ml), de modo que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 20°C. La mezcla se calentó luego a 40°C y se agitó durante 2 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (2,46 g). La capa acuosa contenía un precipitado amarillo que se filtró, se enjuagó con agua y se secó bajo una corriente de aire para proporcionar una cantidad adicional del producto deseado. $C_{15}H_{12}ClFN_4O_2$. 335,1 (M+1).



[0742] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. A una suspensión agitada de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (2,46 g, 7,35 mmol) en diclorometano (75 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 2,6-lutidina (10,2 ml, 88,2 mmol). La mezcla se enfrió luego a 0°C y se añadió trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (11,9 ml, 44,1 mmol) gota a gota con agitación. Luego se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos adicionales. Se añadió agua con agitación vigorosa, luego las capas orgánica y acuosa se separaron y la capa orgánica se lavó cuatro veces más con agua. La capa orgánica se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía flash (0-100% EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron a presión reducida, luego se trituraron con acetonitrilo para proporcionar el producto deseado. $C_{24}H_{32}ClFN_4O_2Si$. 491,4 (M+1).



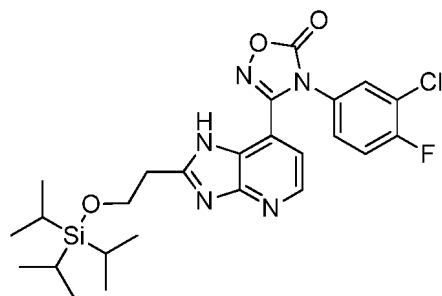
[0743] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida. Una suspensión de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (2,27 g, 4,62 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenilo)-1,3,2,4-ditiadifosfetano 2,4-disulfuro (3,74 g, 9,24 mmol) en tolueno (92 ml) se agitó a 95°C durante 4 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se filtró, enjuagando con diclorometano. Los filtrados combinados se adsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía flash (EtOAc al 0-75%/hexanos) para proporcionar el producto deseado. $C_{24}H_{32}ClFN_4OSSi$. 507,2 (M+1).



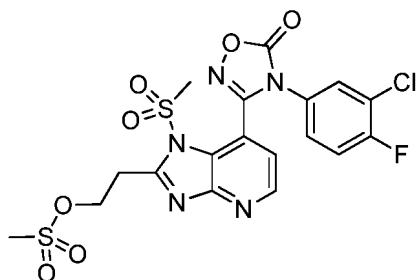
[0744] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (40mg, 0,079 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 0,158 mL, 0,631 mmol) en metanol (4 mL) se agitó a 70°C durante la noche en una matraz sellado con tapa de rosca. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en hidroxilamina (solución al 50% en agua, 0,259 ml, 3,991 mmol) en metanol (1,6 ml) se agitó a 70°C en un matraz sellado con tapa de rosca durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con ácido acético (0,300 ml, 5,24 mmol), se diluyó con dimetilsulfóxido (4 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{15}H_{13}ClFN_5O_2$. 350,10 (M+1).

Ejemplo 184: N-(3-loro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

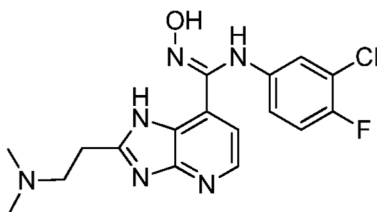
[0745]



[0746] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. Una suspensión de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida (1,70 g, 3,33 mmol) e hidroxilamina (solución al 50% en agua, 20,4 ml, 333 mmol) en metanol (135 ml) se agitó a 70°C en un matraz sellado con tapa de rosca durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró parcialmente a presión reducida para proporcionar una suspensión acuosa blanca. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron a presión reducida, luego se recogieron en acetato de etilo (135 ml) y se trataron con 1,1'-carbonildiimidazol (702 mg, 4,33 mmol). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h, luego se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía flash (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado. $C_{25}H_{31}ClFN_5O_3Si$. 532,2 (M+1).



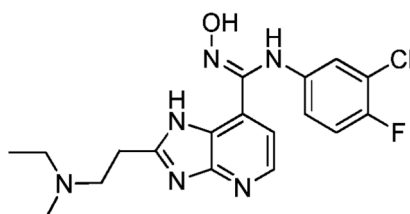
[0747] 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato. Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((triisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (1,95 g, 3,67 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 7,3 mL, 29 mmol) en metanol (180 mL) se agitó a 70°C durante la noche en un recipiente sellado matraz con tapa de rosca. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recogió en diclorometano (75 ml), se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (6,4 ml, 37 mmol) y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml, 26 mmol) gota a gota durante 5 minutos con agitación. Después de 30 minutos, la mezcla se trató con agua, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces más con agua. La fase orgánica se concentró luego a presión reducida y se purificó por cromatografía flash (0-65% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado (Nota: se supuso que la conectividad del grupo metanosulfonilo en el anillo de imidazol estaba en N (1) como se indicó, aunque la conectividad en N (3) no se descartó rigurosamente). $C_{18}H_{15}ClFN_5O_7S_2$. 532,1 (M+1).



[0748] Una solución de 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato (20 mg, 0,038 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml) se trató con dimetilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,38 ml, 0,75 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se recogió en tetrahidrofurano (0,5 ml), se trató con agua (0,5 ml) seguido de hidróxido de sodio 2 M (0,23 ml, 0,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se acidificó con ácido acético (0,064 ml, 1,1 mmol), se diluyó con dimetilsulfóxido (3 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{17}H_{18}ClFN_6O$. 377,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (s, 6H).

Ejemplo 185: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dietilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

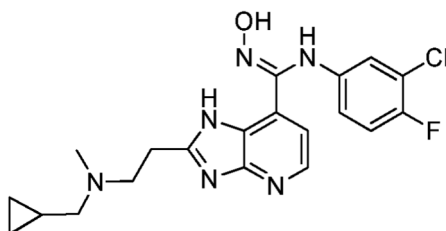
[0749]



[0750] El Ejemplo 185 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando dietilamina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{22}ClFN_6O$. 405,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,7 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,21 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 186: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((ciclopropilmetilo)(metilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

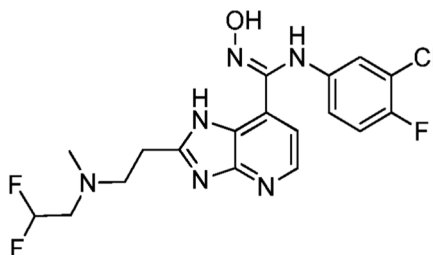
[0751]



[0752] El Ejemplo 186 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando 1-ciclopropilo-N-metilmetanamina en lugar de dimetilamina. $C_{20}H_{22}ClFN_6O$. 417,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,7 Hz, 1H), 3,59 (br s, 2H), 3,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,18-1,06 (m, 1H), 0,70-0,62 (m, 2H), 0,44-0,38 (m, 2H).

Ejemplo 187: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((2,2-difluoroetilo)(metilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0753]

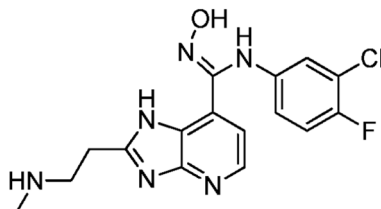


[0754] Una solución de 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-l-(metilsulfonilo)-3Himidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato (30 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (0,9 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,1 mmol) seguido de clorhidrato de 2,2-difluoro-N-metiletanamina (148 mg, 1,13 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h, luego se trató con dimetilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 0,5 ml, 1,0 mmol). Después de 1H adicional de agitación, la mezcla se trató con isopropilamina (0,2 ml, 2,3 mmol) y se agitó durante 20 minutos (para escindir el grupo imidazolilo metanosulfonilo restante). La solución se concentró luego a presión reducida y el residuo resultante se recogió en tetrahidrofurano (0,75 ml). La solución se trató con agua (0,75 ml) seguido de hidróxido de sodio 2 M (0,38 ml, 0,76 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una cantidad adicional de hidróxido de sodio 2 M (0,75 ml, 1,5 mmol) y se reanudó la agitación durante 15 minutos. Finalmente, la mezcla se acidificó con ácido acético, se evaporó parcialmente a presión reducida, se diluyó

con sulfóxido de dimetilo y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. $C_{18}H_{18}ClF_3N_6O$. 427,1 (M+1).

Ejemplo 188: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilamino)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

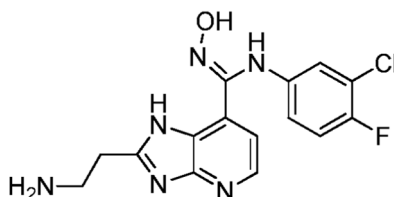
[0755]



[0756] Una solución 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato. (20 mg, 0,038 mmol) y metilamina (solución 2,0 M en tetrahydrofurano, 0,376 ml, 0,752 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó durante 2 h. La reacción se concentró. El residuo se trajo en tetrahydrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml). A esta solución se le añadió 2*N* hidróxido de sodio (0,22 ml, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,035 ml) y la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. $C_{16}H_{16}ClFN_6O$. 363,11 (M+1).

Ejemplo 189: 2-(2-aminoetilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

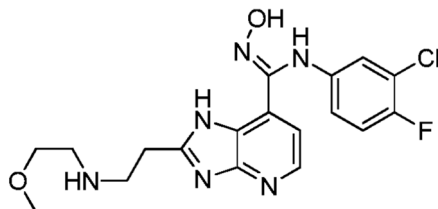
[0757]



[0758] El Ejemplo 189 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 usando amoníaco (solución 0,5 M en dioxano) en lugar de dimetilamina (solución 2,0 M en tetrahydrofurano). $C_{15}H_{14}ClFN_6O$. 349,1 (M+1).

Ejemplo 190: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-((2-metoxietilo)amino)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

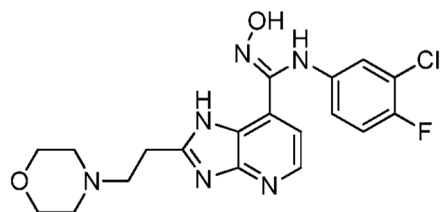
[0759]



[0760] El Ejemplo 190 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 usando 2-metoxietanamina en lugar de dimetilamina (solución 2,0 M en tetrahydrofurano). $C_{18}H_{20}ClFN_6O_2$. 407,1 (M+1).

Ejemplo 191: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-morfolinoetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

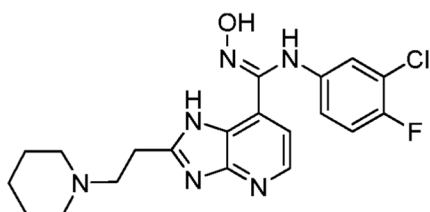
[0761]



[0762] El Ejemplo 191 se realizó de forma análoga al ejemplo 188 usando morfolina en lugar de dimetilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano). $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,13 (M+1)

Ejemplo 192: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

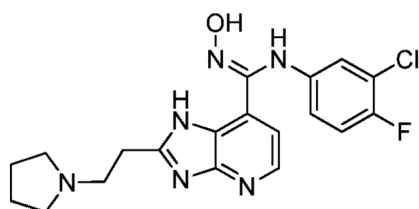
[0763]



[0764] El Ejemplo 192 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando piperidina en lugar de dimetilamina. $C_{20}H_{22}ClFN_6O$. 417,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,8 Hz, 1H), 3,69-2,76 (m, 8H), 1,99-1,28 (m, 6H).

Ejemplo 193: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

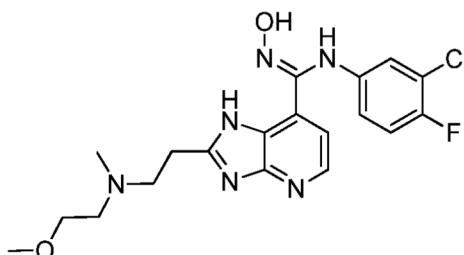
[0765]



[0766] El Ejemplo 193 se realizó de manera análoga al Ejemplo 184 usando pirrolidina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O$. 403,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,7 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,57-2,99 (m, 6H), 1,96 (br s, 4H).

Ejemplo 194: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

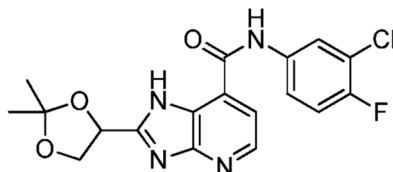
[0767]



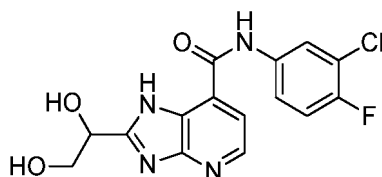
[0768] El Ejemplo 194 se preparó de manera análoga al Ejemplo 187 usando 2-metoxi-N-metiletanamina en lugar de 2,2-difluoro-N-clorhidrato de metiletanamina y N,N-diisopropiletanamina. $C_{19}H_{22}ClFN_6O_2$. 421,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 9,0, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,36-3,29 (m, 5H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 195: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

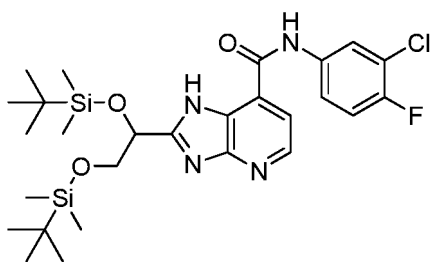
[0769]



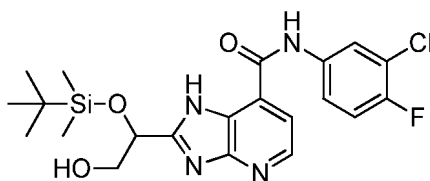
[0770] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2,2-dimetilo-1,3-dioxolano-4-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una solución de 2,3-diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (3,00 g, 10,7 mmol) y 2,2-dimetilo-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (50% en peso en diclorometano, 13,9 g, 53,4 mmol) se agitó vigorosamente en dimetilsulfóxido (110 ml) bajo una atmósfera de aire a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y solución de salmuera, y se extrajo con diclorometano (700 ml). La capa orgánica se lavó tres veces con agua (500 ml), se concentró a presión reducida y se adsorbió sobre gel de sílice para purificación por cromatografía flash (EtOAc al 0-70%/hexanos) para proporcionar el producto deseado. $C_{18}H_{16}ClFN_4O_3$. 391,1 (M+1).



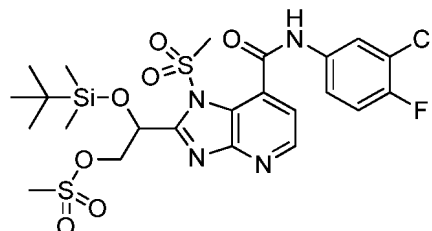
[0771] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1,2-dihidroxi-1,3-dioxolano-4-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una suspensión de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2,2-dimetilo-1,3-dioxolano-4-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (300 mg, 0,768 mmol) en metanol (38 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 1,5 ml, 6,0 mmol) y se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado. $C_{15}H_{12}ClFN_4O_3$. 351,1 (M+1).



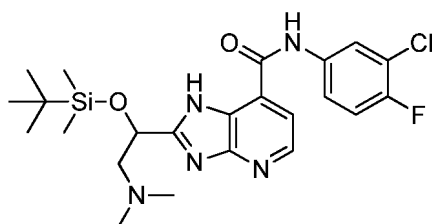
[0772] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-octametilo-4,7-dioxo-3,8-disiladecan-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una suspensión de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1,2-dihidroxi-1,3-dioxolano-4-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (727 mg, 2,07 mmol) y 2,6-lutidina (3,9 ml, 33 mmol) en diclorometano (41 ml) se enfrió a 0°C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se trató luego con trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (3,8 ml, 17 mmol) gota a gota y con agitación. La mezcla se calentó luego a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos, luego se adsorbió sobre gel de sílice para purificación por cromatografía flash (0-40% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado. $C_{27}H_{40}ClFN_4O_3Si_2$. 579,3 (M+1).



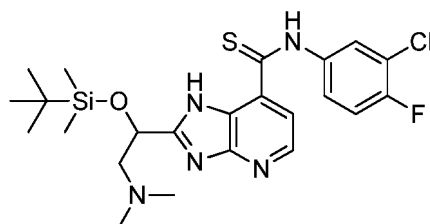
[0773] 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-hidroxietilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una suspensión de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2,2,3,3,8,8,9,9-octametil-4,7-dioxo-3,8-disiladecan-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (200 mg, 0,345 mmol) en etanol (7 ml) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (781 mg, 3,11 mmol) y se agitó a 80°C por 90 min. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se adsorbieron sobre gel de sílice para la purificación por cromatografía flash (EtOAc al 20-55%/hexanos) para proporcionar el producto deseado. $C_{21}H_{26}ClFN_4O_3Si$. 365,3 (M+1).



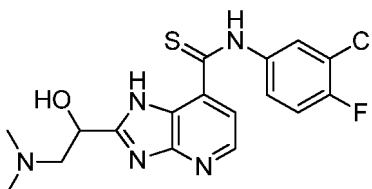
[0774] 2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo metanosulfonato. Una solución de 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-hidroxietilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (90 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,74 ml, 1,9 mmol) en diclorometano (3,9 ml) se enfriaron a 0°C con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,075 ml, 0,97 mmol) gota a gota y con agitación. Después de 5 minutos, la mezcla se diluyó con agua, luego se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se cargaron en un cartucho de gel de sílice para purificación por cromatografía flash (0-100% EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado. $C_{23}H_{30}ClFN_4O_7S_2Si$. 621,2 (M+1).



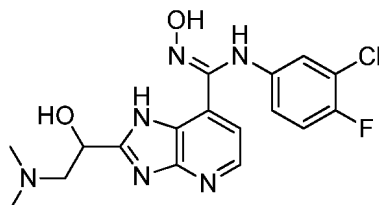
[0775] 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-(dimetilamino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una solución de 2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1-(metilsulfonilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de etilo (90 mg, 0,145 mmol) en acetonitrilo (2,9 mL) se trató con dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano, 2,90 mL, 5,80 mmol) y se agitó a 60°C durante 3 h. Luego se añadió dimetilamina adicional (2,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 ml, 2,0 mmol), y se reanudó la agitación a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía flash (0-30% MeOH/DCM) proporcionó el producto deseado. $C_{23}H_{31}ClFN_5O_2Si$. 492,3 (M+1).



[0776] 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-(dimetilamino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 183 usando 2-(1-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-(dimetilamino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((trisisopropilsililo)oxi)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{23}H_{31}ClFN_5OSSi$. 508,2 (M+1).



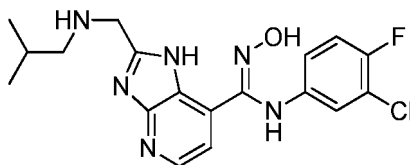
[0777] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida. Una solución de 2-(1-((terc-butildimetilsililo)oxi)-2-(dimetilamino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carotioamida (59 mg, 0,12 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en dioxano, 0,226 ml, 0,906 mmol) en metanol (5,8 ml) se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. C₁₇H₁₇ClFN₅OS. 594,2 (M+1).



[0778] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una solución de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida (5 mg, 0,013 mmol) e hidroxilamina (solución al 50% en agua, 0,156 ml, 2,54 mmol) en metanol (1 ml) se agitó a 70°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó luego con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. C₁₇H₁₈ClFN₅O₂. 393,1 (M+1).

Ejemplo 196: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((isobutilamino)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

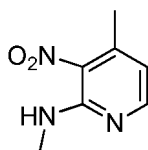
[0779]



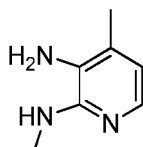
[0780] Ejemplo 196 se sintetizó de forma análoga a la del Ejemplo 112 usando 3-(2-(bromometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-metilpropan-1-amina en lugar de (7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metanosulfonato de metilo y morfolina, respectivamente. C₁₈H₂₀ClFN₆O. 391,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 197: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3-metilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

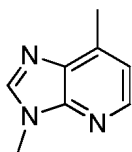
[0781]



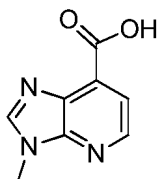
[0782] N,4-dimetilo-3-nitropiridina-2-amina. Una solución de 4-metilo-3-nitro-2-cloropiridina (2,07 g, 12,0 mmol) y metilamina (40% en agua, 7,2 mL, 84 mmol) en etanol (14 mL) se agitó a 80°C durante 1,5 h. La reacción se concentró para dar el producto deseado. C₇H₉N₃O₂. 168,0 (M+1).



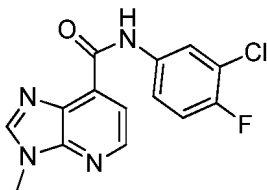
[0783] 2-Metilamino-3-amino-4-metilpiridina. Una mezcla de N,4-dimetilo-3-nitropiridina-2-amina (2,01 g, 12,0 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (128 mg, 0,12 mmol) se mezcló en un agitador Parr a 40 psi de hidrógeno durante 2 hs. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto deseado. C₇H₁₁N₃. 138,1 (M+1).



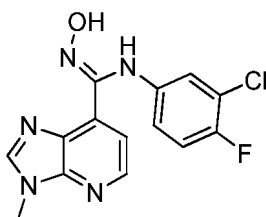
[0784] 3,7-dimetilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina. Una solución de 2-metilamino-3-amino-4-metilpiridina (830 mg, 6,05 mmol) en trimetilortoformiato (20 ml) se agitó a 100°C durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_8H_9N_3$. 148,0 (M+1).



[0785] 3-Metilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico. A una solución de 3,7-dimetilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (726 mg, 4,93 mmol) de carbonato de sodio (523 mg, 4,93 mmol) en agua (30 ml) a 100°C se añadió permanganato de potasio (7,8 g, 49,2 mmol) en porciones durante dos días. Se añaden Na_2CO_3 y agua al material de partida. La mezcla de reacción se calienta hasta hervir, lo que provoca una solución homogénea. Se añadió $KMnO_4$ en pequeñas porciones a la solución de ebullición. La reacción se agita durante otra hora. LCMS muestra conversión baja. Se añadió más $KMnO_4$ en lotes pequeños a 100°C durante los próximos dos días. La mezcla de reacción se filtró en caliente y el filtrado se acidificó con 1N HCL, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_8H_7N_3O_2$. 178,0 (M+1).



[0786] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-metilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. Una solución de ácido 3-metilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico (100 mg, 0,564 mmol), hidroxibenzotriazol (173 mg, 1,13 mmol), 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)clorhidrato de carbodiimida (216 mg, 1,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,690 ml, 3,95 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agitó durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio saturado. Se agitó todo junto durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y el sólido resultante se filtró, se trituró con ácido cítrico al 10%, se filtró y se secó en alto vacío. $C_{14}H_{10}ClFN_4O$. 305,1 (M+1).

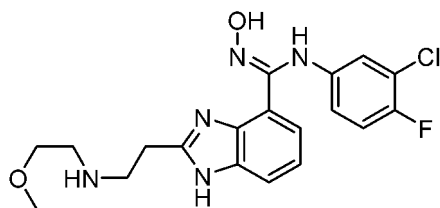


[0787] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3-metilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 197 se realizó de manera análoga al ejemplo 107 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-metilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{14}H_{11}ClFN_5O$. 320,0 (M+1).

[0788] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos aquí usando los materiales de partida apropiados.

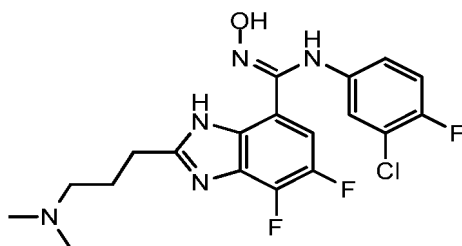
Ejemplo 198: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-(2-metoxietilamino)etilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0789]



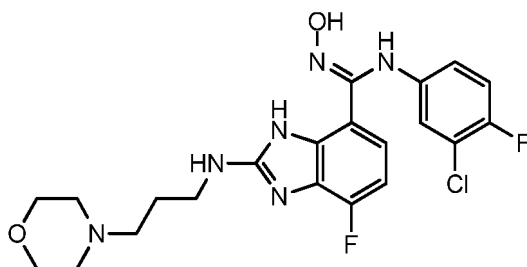
Ejemplo 199: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[3-(dimetilamino)propilo]-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-3*H*-benzimidazol-4-carboximidamida

[0790]



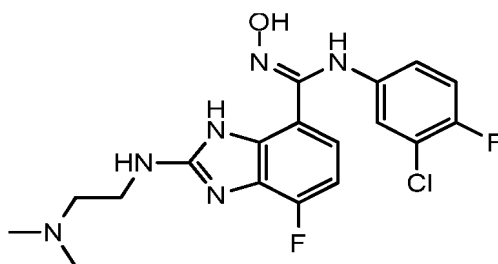
Ejemplo 200: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-*N'*-hidroxi-2-(3-morfolina-4-ilpropilamino)-3*H*-benzimidazol-4-carboximidamida

[0791]



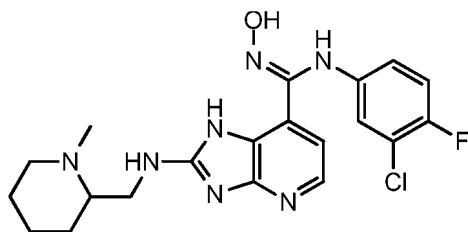
Ejemplo 201: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilamino]-7-fluoro-*N'*-hidroxi-3*H*-benzimidazol-4-carboximidamida

[0792]



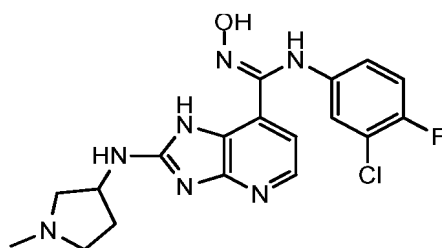
Ejemplo 202: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metilamino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0793]



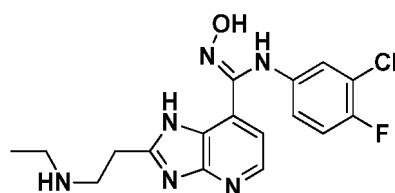
Ejemplo 203: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)amino]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0794]



Ejemplo 204: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-etilamino)etilo-*N'*-hidroxi-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

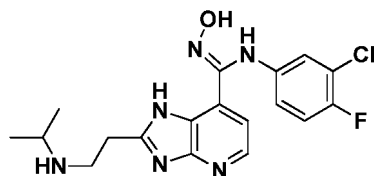
[0795]



[0796] Ejemplo 204 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 188 usando etilamina (2,0 M solución en tetrahidrofurano) en lugar de dimetilamina. $C_{17}H_{18}ClFN_6O$. 377,1 ($M+1$).

Ejemplo 205: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(isopropilamino)etilo)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

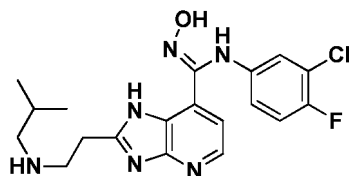
[0797]



[0798] El Ejemplo 205 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 usando isopropilamina en lugar de dimetilamina. $C_{18}H_{20}ClFN_6O$. 391,1 ($M+1$).

Ejemplo 206: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(isobutilamino)etilo)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

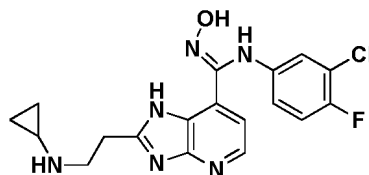
[0799]



[0800] El Ejemplo 206 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 usando isobutilamina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{22}ClFN_6O$. 405,1 (M+1).

Ejemplo 207: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(ciclopropilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

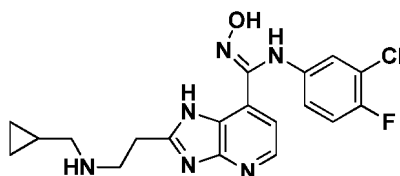
[0801]



[0802] El Ejemplo 207 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 usando ciclopropilamina en lugar de dimetilamina. $C_{18}H_{18}ClFN_6O$. 389,1 (M+1).

Ejemplo 208: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((ciclopropilmetilo)amino)etilo)-*N*-hidroxi-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

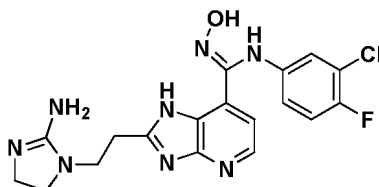
[0803]



[0804] El Ejemplo 208 se preparó de manera análoga al Ejemplo 188 usando ciclopropilmetanamina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O$. 403,1 (M+1).

Ejemplo 209: 2-(2-(2-amino-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-1-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

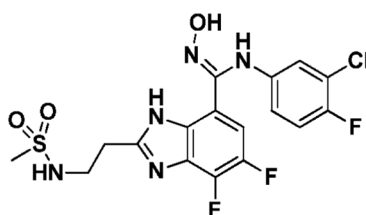
[0805]



[0806] El Ejemplo 209 se hizo de forma análoga al ejemplo 188 usando 4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-amina en lugar de dimetilamina. $C_{18}H_{18}ClFN_8O$. 417,1 (M+1).

Ejemplo 210: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida

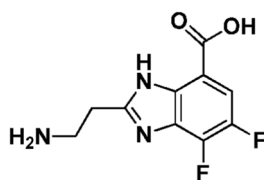
[0807]



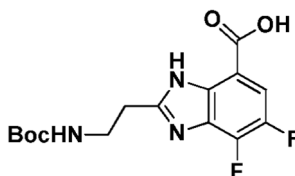
[0808] El Ejemplo 210 se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida en lugar de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. C₁₇H₁₅ClF₃N₅O₃S. 462,3 (M+1).

Ejemplo 211: 2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

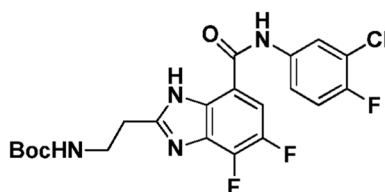
[0809]



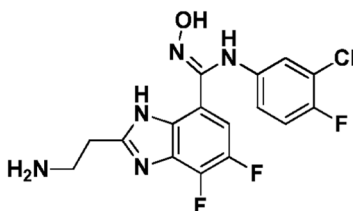
[0810] El 2-(2-aminoetilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico se preparó de manera análoga al Ejemplo 53 usando ácido 3-aminopropanoico en lugar de 3-(dimetilamino)ácido propanoico. C₁₀H₉F₂N₃O₂. 241,1 (M+1).



[0811] A una mezcla de 2-(2-aminoetilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico (2 g, 8,29 mmol) en THF (30 ml) y solución sat. de bicarbonato sódico de 30 ml se añadió di-tertbutildicarbonato (7,24 g, 33 mmol). Se agitó durante 72 h. Se acidificó con 4N HCl y se llevó el pH a ~ 1. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar ácido 2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)etilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico. C₁₅H₁₇F₂N₃O₄. 342,1 (M+1).



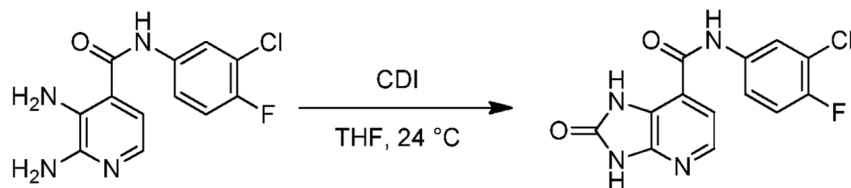
[0812] (2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etilo)carbamato de *tert*-butilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 53 usando 2-(2-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)etilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico en lugar de 2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-4-ácido carboxílico. 469,12 (M+1). C₂₁H₂₀ClF₃N₄O₃. 469,12 (M+1).



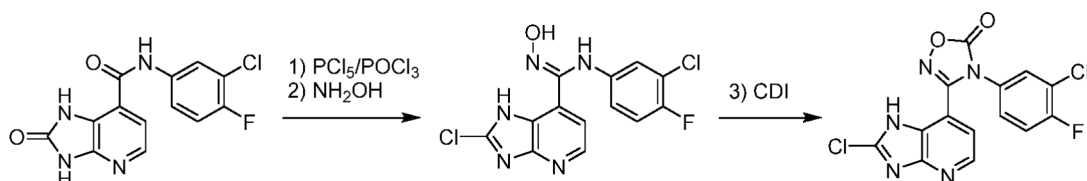
[0813] Se preparó 2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida de forma análoga al Ejemplo 53 utilizando *tert*-butilo (2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etilo)carbamato en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. C₁₆H₁₃ClF₃N₅O. 384,2 (M+1).

Ejemplo 212: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0814]

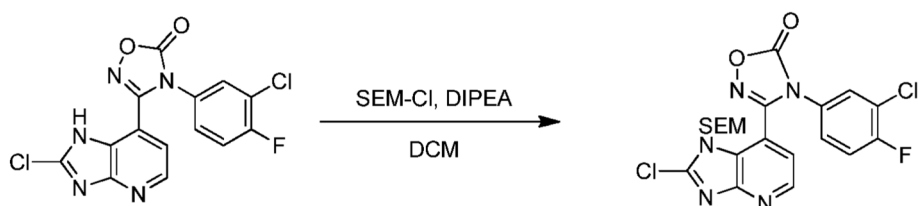


[0815] Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación se cargó con 2,3-diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida (34 g, 121,1 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (29,5 g, 181,7 mmol) seguido de THF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminaron 150 ml de THF a presión reducida. Luego se añadieron lentamente 250 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 h, y el precipitado se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua (100 ml x 3). El sólido se secó en un horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar un sólido rojo claro (34 g, 110,8 mmol) y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. $C_{13}H_8ClFN_4O_2$. 307,2 (M+1).



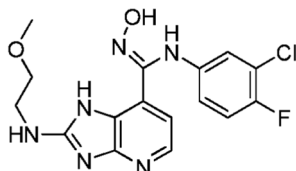
[0816] Se disolvió N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (5,0 g, 16,3 mmol) en $POCl_3$ (33 eq., 538 mmol, 82,5 mL) y PCl_5 (3 eq., 48,9 mmol, 10,19 g) se añadió. La reacción se selló en un recipiente de vidrio y se calentó a 100°C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se transfirió a un matraz de fondo redondo. El $POCl_3$ se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en 100 ml de p-dioxano. En un matraz de fondo redondo separado, NH_2OH (50% en agua, 92,8 eq, 1,52 mol, 100 ml) se añadió a 200 ml de p-dioxano y se enfrió a ~ 3°C en un baño de hielo con agitación continua. El cloruro de imidoilo bruto en la mezcla de p-dioxano se añadió muy lentamente a la mezcla de hidroxilamina (durante aproximadamente 45 minutos, gota a gota) mientras se mantenía la solución de hidroxilamina/dioxano a aproximadamente 3°C. Una vez que se completó la adición, se dejó que la reacción llegara lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La reacción se diluyó luego con EtOAc (500 ml), sat. solución de bicarbonato de sodio (300 ml) y salmuera (150 ml) y se dejó agitar durante 20 minutos adicionales. La reacción se extrajo y se lavó la capa orgánica una vez con salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad para dar crudo 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. $C_{13}H_8Cl_2FN_5O$. 340,1 (M+1).

[0817] 2-Cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida cruda del paso anterior (5,5 g, 16,31 mmol) asumió un rendimiento del 100% a partir de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida) se disolvió en acetato de etilo (80 ml, C=0,2 M) y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (2 eq, 5,3 g, 32,6 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente (tapada pero bajo aire) durante 1 h hasta que no se vio SM por LCMS. Luego, la reacción se diluyó cuidadosamente con agua (80 ml, se observó algo de desprendimiento de gas) y se dejó agitar la reacción durante 10 minutos antes de verterla en un embudo separador (se añadieron ~ 15 ml de salmuera para ayudar a romper las emulsiones) y la solución orgánica. Se extrajo la capa. La capa orgánica se lavó una vez más con agua (~ 50 ml con ~ 10 ml de salmuera) y la capa orgánica se concentró. El producto bruto se cargó en húmedo sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (Rf 0,75 en EtOAc al 100%, ejecución de columna 40-100% EtOAc/hex) para dar 3-(2-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un sólido amarillo pálido. $C_{14}H_6Cl_2FN_5O_2$. 365,9 (M+1).



[0818] 3-(2-cloro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (804 mg, 2,2 mmol) se pesó en un matraz de fondo redondo que luego se evacuó y se purgó dos veces con argón. CH_2Cl_2 (30,0 ml, C=0,075 M) se añadió mediante una jeringa y la reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió la base de Hunig (2,5 eq, 5,49 mmol, 0,956 mL) seguido de SEM-Cl (2,3 eq, 5,051 mmol, 0,894 mL) (agregado gota a gota).

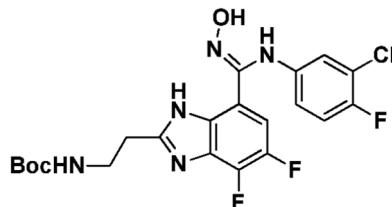
La reacción se dejó agitar a 0°C durante 20 minutos hasta que no se vio material de partida por LCMS. La reacción se vertió luego en agua DI (40 ml) en un embudo separador y luego se agitó. La capa orgánica se eliminó y se concentró a presión reducida. El crudo se cargó en húmedo en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna de fase normal (20-80% EtOAc/hex, R_f = 0,42 en 40% EtOAc/hex) para dar 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un aceite amarillo pálido que se solidificó al reposar.



[0819] 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,015 g, 0,03 mmol) se disolvió en DMSO (0,5 ml), y se añadió 2-metoxietanamina (4,54 mg, 0,060 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre sat. solución de bicarb (1 ml) y EtOAc (2 ml) y la capa acuosa se extrajo 1 X con EtOAc (1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. solución de bicarb (1 ml). Las capas orgánicas se concentraron y se recogieron en DCM (1,6 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se trajo en tetrahidrofurano (0,5 ml). A esta solución se añadió solución de 2N hidróxido de sodio (0,22 ml, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió ácido acético (0,10 ml), DMSO (2 ml) y agua (2 ml), la solución se cargó directamente en una HPLC preparativa para la purificación para dar el producto deseado. C₁₆H₁₆ClF₆N₆O₂, 379,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 213: terc-butilo (2-(7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)carbamato de etilo

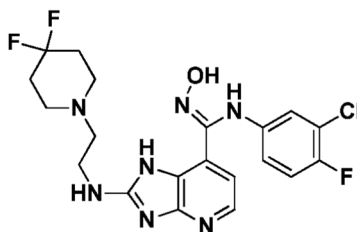
[0820]



[0821] El Ejemplo 213 se preparó de manera análoga al Ejemplo 211 usando 2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida en lugar de 2-(2-aminoetilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico. C₂₁H₂₁ClF₃N₅O₃, 484,4 (M+1).

Ejemplo 214: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0822]

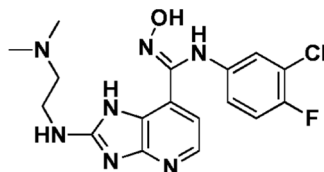


[0823] El Ejemplo 214 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. C₂₀H₂₁ClF₃N₇O. 468,88 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 3,33 (m, 8H), 2,33 - 2,18 (m, 4H).

Ejemplo 215: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-

carboximidamida

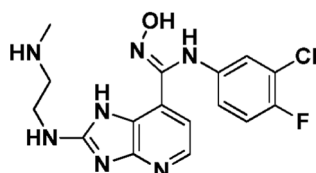
[0824]



[0825] El Ejemplo 215 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{17}H_{19}ClFN_7O$. 392,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,85 (s, 6H).

Ejemplo 216: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

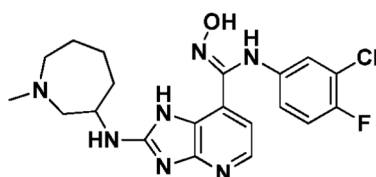
[0826]



[0827] El Ejemplo 216 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo)(metilo) en lugar de 2-metoxietanamina.. $C_{16}H_{17}ClFN_7O$. 378,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 - 6,47 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 217: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-metilacepan-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

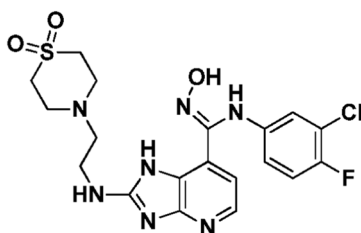
[0828]



[0829] El Ejemplo 217 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 1-metilazepan-3-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{20}H_{23}ClFN_7O$. 432,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,6 - 3,3 (m, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,13 - 1,41 (m, 6H).

Ejemplo 218: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

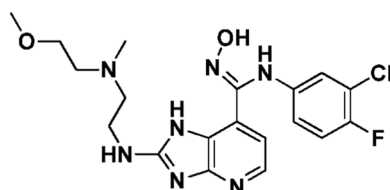
[0830]



[0831] El Ejemplo 218 se preparó de forma análoga al Ejemplo 212 usando 4-(2-aminoetilo)tiomorfolina 1,1-dióxido en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{21}ClFN_7O_3S$. 482,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 3,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,12 (s, 5H), 3,06 (s, 5H), 2,81 (s, 2H).

Ejemplo 219: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

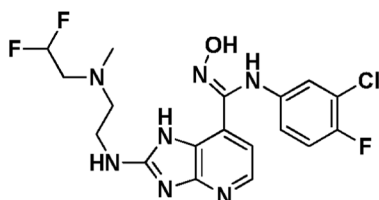
[0832]



[0833] Ejemplo 219 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 212 usando N^1 -(2-metoxietilo)- N^1 -metiletano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{23}ClFN_7O_2$. 427,03 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

Ejemplo 220: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2,2-difluoroetilo)(metilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

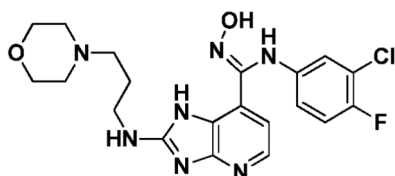
[0834]



[0835] El Ejemplo 220 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando N^1 -(2,2-difluoroetilo)- N^1 -metiletano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{18}H_{19}ClF_3N_7O$. 442,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 6,25 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,57 (s, 2H).

Ejemplo 221: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0836]

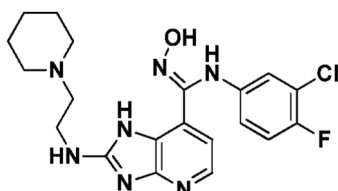


[0837] El Ejemplo 221 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 3-morfolinilpropan-1-amina en lugar de

2-metoxietanamina. $C_{20}H_{23}ClFN_7O_2$. 448,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 4,2-3,55 (m, 8H), 3,49 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 222: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

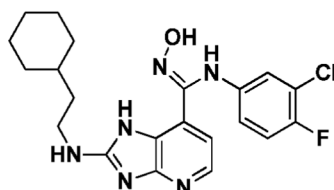
[0838]



[0839] El Ejemplo 222 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-(piperidina-1-ilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{20}H_{23}ClFN_7O$, 432,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,73 (s, 5H), 1,54 (s, 3H).

Ejemplo 223: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-ciclohexiletilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

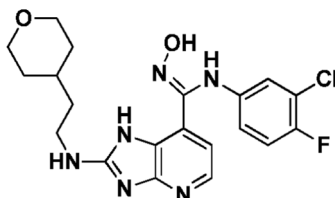
[0840]



[0841] El Ejemplo 223 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-(3-fluoropiperidina-1-ilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{21}H_{24}ClFN_6O$. 431,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,68 (m, 6H), 1,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,30 (s, 1H), 1,16 (m, 3H), 0,90 (m, 3H).

Ejemplo 224: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(tetrahydro-2*H*-pirano-4-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

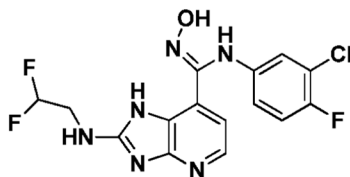
[0842]



[0843] El Ejemplo 224 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-(tetrahydro-2*H*-pirano-4-ilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{20}H_{22}ClFN_6O_2$. 433,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,90 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 4,2 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 7H), 1,17 (d, J = 12,6 Hz, 2H).

Ejemplo 225: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2,2-difluoroetilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

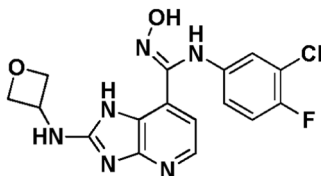
[0844]



[0845] El Ejemplo 225 se preparó de manera análoga al ejemplo 212 usando 2,2-difluoroetanoina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{15}H_{12}ClF_3N_6O$. 385,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,62 - 6,52 (m, 1H), 6,22 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 16,8 Hz, 2H).

Ejemplo 226: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(oxetano-3-ilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

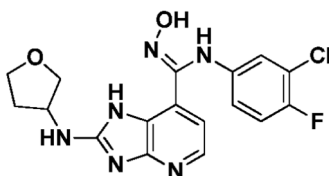
[0846]



[0847] El Ejemplo 226 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando oxetano-3-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{16}H_{14}ClFN_6O_2$. 377,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,32 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,58 (s, 2H).

Ejemplo 227: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((tetrahydrofurano-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

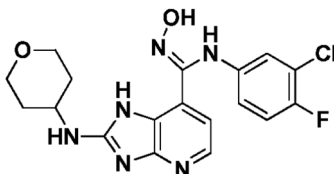
[0848]



[0849] El Ejemplo 227 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando tetrahydrofurano-3-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{17}H_{16}ClFN_6O_2$. 391,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 5,8, 3,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,74 (td, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 3,69 (d, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,90 (dd, J = 14,8, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo 228: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0850]

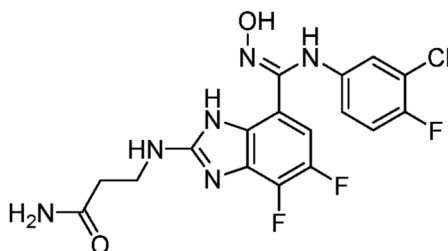


[0851] El Ejemplo 228 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando tetrahidro-2H-pirano-4-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{18}H_{18}ClFN_6O_2$. 405,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,97

(d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,04-3,86 (m, 3H), 3,41 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,70 - 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 229: 3-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxycarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)propanamida

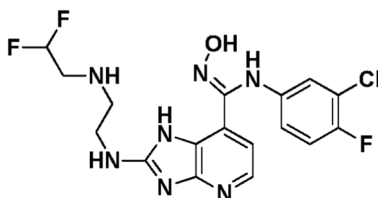
[0852]



[0853] Una mezcla de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,025 g, 0,047 mmol), 3-clorhidrato de aminopropanamida (0,023 g, 0,188 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,282 mmol) en DMSO (0,5 mL) agitado a 60°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo 3 X con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se llevó a DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) y se agitó durante 16 h. La solución de reacción se concentró. El residuo resultante se trajo en THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml) e hidróxido de sodio (0,76 ml de una solución 2 N, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 minutos, se acidificó con AcOH (0,10 ml, 1,8 mmol) y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (0,009 g). C₁₇H₁₄ClF₃N₆O₂. 427,0 (M+1).

Ejemplo 230: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2,2-difluoroetilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

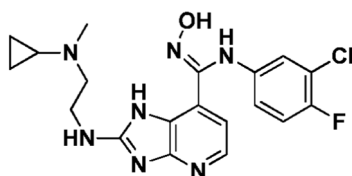
[0854]



[0855] El Ejemplo 230 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando *N'*-(2,2-difluoroetilo)etano-1,2-diamina clorhidrato en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. C₁₇H₁₇ClF₃N₇O. 428,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 6,53 - 6,21 (m, 1H), 3,8 - 3,3 (m, 5H) 3,26 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo 231: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(metilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

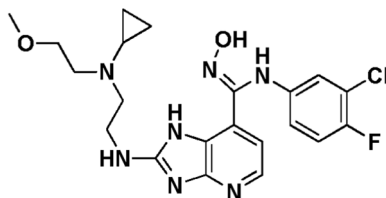
[0856]



[0857] Ejemplo 231 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 212 usando *N'*-ciclopropilo-*N'*-metiletano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. C₁₉H₂₁ClFN₇O. 418,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,02 - 0,66 (m, 5H).

Ejemplo 232: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(2-metoxietilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

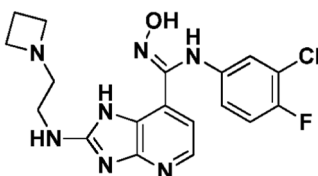
[0858]



[0859] Ejemplo 232 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 212 usando *N'*-ciclopropilo-*N'*-(2-metoxietilo)etano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{21}H_{25}ClFN_7O_2$. 462,2 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,32 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,02 - 6,89 (m, 2H), 6,56 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,26 (s, 3H), 0,79 (s, 4H).

Ejemplo 233: 2-((2-(acetidina-1-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

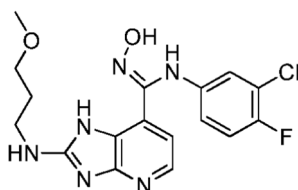
[0860]



[0861] El Ejemplo 233 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 22-(acetidina-1-ilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{18}H_{19}ClFN_7O$. 404,2 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,31 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,55 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 3,38 (s, 4H), 2,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 234: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-metoxipropilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

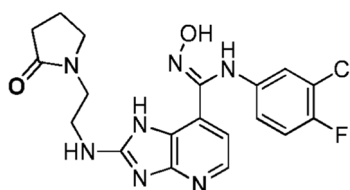
[0862]



[0863] El Ejemplo 234 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 3-metoxipropan-1-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$. 427,03 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,89 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,49 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,83 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H).

Ejemplo 235: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-oxopirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

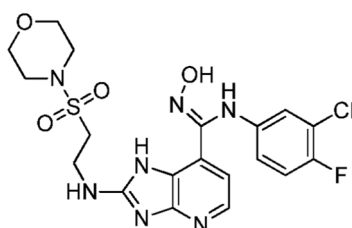
[0864]



[0865] El Ejemplo 235 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 1-(2-aminoetilo)pirrolidina-2-ona en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{19}ClFN_7O_2$. 432,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,59 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (dt, J = 14,1, 6,5 Hz, 4H), 2,17 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 2,01 - 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 236: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(morfolinosulfonilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

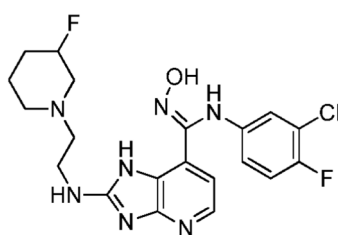
[0866]



[0867] El Ejemplo 236 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-(morfolinosulfonilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{21}ClFN_7O_4S$. 498,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 4H), 3,43 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,21 - 3,09 (m, 4H).

Ejemplo 237: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0868]

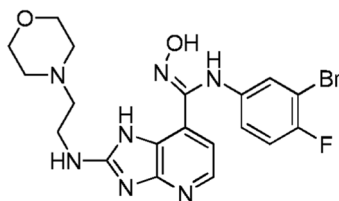


[0869] El Ejemplo 237 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando sal de TFA 2-(3-fluoropiperidina-1-ilo)etanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{20}H_{22}ClF_2N_7O$. 450,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 44,9 Hz, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,03 - 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 238: *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0870]

5

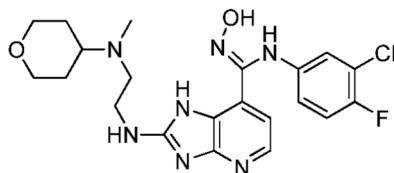


10 **[0871]** El Ejemplo 238 se realizó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 4-(3-bromo-4-fluorofenilo)-3-(2-cloro-3-
 ((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-morfolinoetanina en lugar
 de 3-(2-cloro-3-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-
 5(4H)-ona y 2-metoxietanamina, respectivamente. $C_{19}H_{21}BrFN_7O_2$. 478,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ
 15 11,30 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 6,1,2,7 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J =
 6,1 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 8,9, 4,1,2,7 Hz, 1H), 3,80 (m, 6H), 3,33 (s, 6 H).

Ejemplo 239: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(metilo(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)amino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

20 **[0872]**

25



30

[0873] Ejemplo 239 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 212 usando N'-metilo-N'-(tetrahidro-2H-pirano-4-
 ilo)etano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{21}H_{25}ClFN_7O_2$. 462,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ
 8,91 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,54 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J =
 11,8 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 12,1 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,87 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,65 (dd, J = 12,0, 4,6 Hz, 2H).

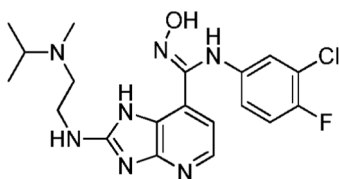
35

Ejemplo 240: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(isopropilo(metilo)amino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

40 **[0874]**

40

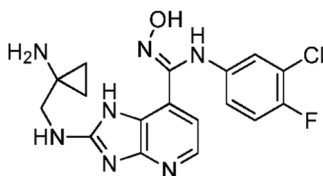
45



50 **[0875]** Ejemplo 240 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 212 usando N'-isopropilo-N'-metiletano-1,2-diamina en
 lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{23}ClFN_7O$. 420,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H),
 7,95 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,54 (dt, J = 8,8,
 3,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

55 **Ejemplo 241: 2-(((1-aminociclopropilo)metilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida**

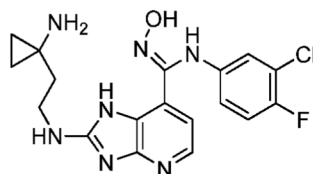
[0876]



[0877] El Ejemplo 241 se realizó de manera análoga al Ejemplo 212 usando carbamato de *tert*-butilo (1-(aminometilo)ciclopropilo) en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{17}H_{17}ClFN_7O$. 390,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,34 (s, 3H), 7,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 0,92 (d, J = 5,5 Hz, 4H).

Ejemplo 242: 2-((2-(1-aminociclopropilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

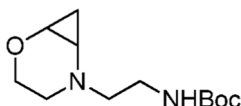
[0878]



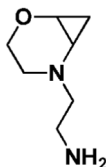
[0879] El Ejemplo 242 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando *tert*-butilo (1-(2-aminoetilo)ciclopropilo)carbamato en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{18}H_{19}ClFN_7O$. 404,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 7,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,61 - 6,50 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 1,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

Ejemplo 243: 2-((2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

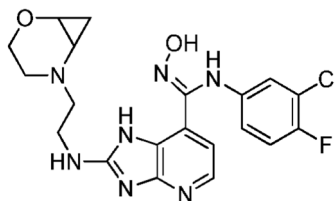
[0880]



[0881] (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato de *tert*-butilo. Una mezcla de *tert*-butilo (2-bromoetilo)carbamato (0,500 g, 3,688 mmol), clorhidrato de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano (0,826 g, 3,688 mmol) y DIPEA (1,285 mL, 7,375 mmol) en DMSO (4 mL) se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (0,440 g). $C_{12}H_{22}N_2O_3$. 243,1 (M+1).



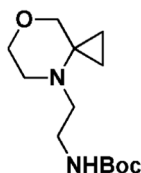
[0882] 2-(2-Oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)clorhidrato de etanamina. A una solución de *tert*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato (0,08 g, 0,33 mmol) en THF se le añadió HCl (2,0 mL de una solución 4 M en dioxano, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado como la sal de HCl (0,071 g). $C_7H_{16}N_2O$. 143,1 (M+1).



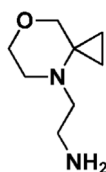
[0883] El Ejemplo 243 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etanamina clorhidrato en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. $C_{20}H_{21}ClFN_7O_2$. 446,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,56 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,53 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,96 - 2,60 (m, 2H), 0,90 (d, J = 149,8 Hz, 2H).

Ejemplo 244: 2-((2-(7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

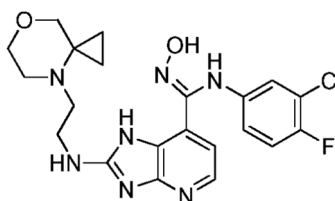
[0884]



[0885] *tert*-butilo (2-(7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)carbamato se preparó de forma análoga a Ejemplo 243 usando hidrocloreuro de 7-oxo-4-azaspiro[2,5]octano en lugar de hidrocloreuro de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano. $C_{14}H_{16}N_2O_2$. 245,1 (M+1).



[0886] 2-(7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)clorhidrato de etanamina se preparó de manera análoga al Ejemplo 243 usando *tert*-butilo (2-(7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)carbamato en lugar de *tert*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_8H_{16}N_2O$. 157,1 (M+1).

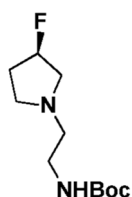


[0887] El Ejemplo 244 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 2-(7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{21}H_{23}ClFN_7O_2$. 460,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,56 (dt, J = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 4,2-3,00 (m, 10H), 1,20 - 0,34 (m, 4 H).

Ejemplo 245: (r)-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0888]

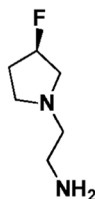
5



10

[0889] (R)-terc-butilo (2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato se preparó de forma análoga al Ejemplo 242 usando clorhidrato de (R)-3-clorhidrato de fluoropirrolidina en lugar de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano. $C_{11}H_{21}FN_2O_2$. 233,2 (M+1).

15

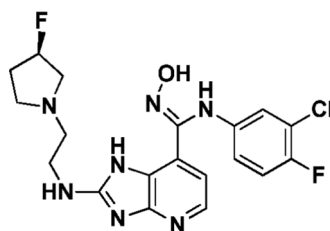


20

[0890] (R)-2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)clorhidrato de etanamina se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 usando (R)-terc-butilo (2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato en lugar de terc-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_6H_{13}FN_2$. 133,1 (M+1).

25

30



35

[0891] El Ejemplo 245 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando (R)-2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)clorhidrato de etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{19}H_{20}ClF_2N_7O$. 436,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 53,2 Hz, 1H), 3,90 - 3,35 (m, 8H), 2,43 - 2,09 (m, 2H).

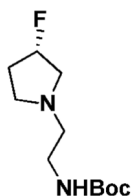
40

Ejemplo 246: (S)-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

45

[0892]

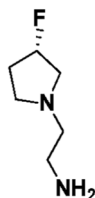
45



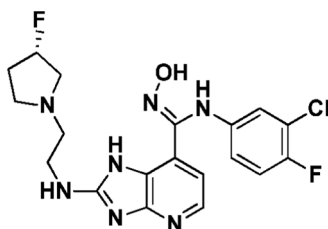
50

55

[0893] (S)-terc-butilo (2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato se preparó de manera análoga al Ejemplo 243 usando (S)-3-clorhidrato de fluoropirrolidina en lugar de clorhidrato de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano. $C_{11}H_{21}FN_2O_2$. 233,2 (M+1).



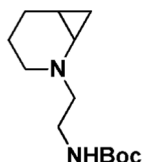
[0894] (S)-2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)clorhidrato de etanamina se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 usando (S)-terc-butilo (2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato en lugar de terc-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_6H_{13}FN_2$. 133,1 (M+1).



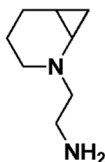
[0895] El Ejemplo 246 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando clorhidrato de (S)-2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{19}H_{20}ClF_2N_7O$. 436,2 (M+1) 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 53,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,35 (m, 8H), 2,44 - 2,11 (m, 2H).

Ejemplo 247: 2-((2-(2-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-ilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

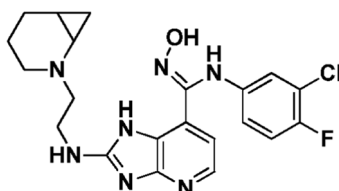
[0896]



[0897] terc-butilo (2-(2-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-ilo)etilo)carbamato se preparó de forma análoga al Ejemplo 243 usando (2-azabicyclo[4,1,0]heptano en lugar de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]clorhidrato de heptano. $C_{13}H_{24}N_2O_2$. 241,3 (M+1).



[0898] 2-(2-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-ilo)hidrocloruro de etanamina se preparó de forma análoga al Ejemplo 243 usando terc-butilo (2-(2-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-ilo)etilo)carbamato en lugar de terc-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_8H_{16}N_2$. 141,3 (M+1).

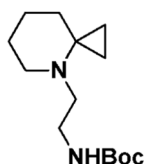


[0899] El Ejemplo 247 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando clorhidrato de 2-(2-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-ilo)etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{21}H_{23}ClFN_7O$. 444,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,30 (m, 5H), 3,12 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,90 (d, J = 19,4 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,43 - 1,28 (m, 1H), 1,00 - 0,91 (m, 1H), 0,91 - 0,81 (m, 1H).

Ejemplo 248: 2-((2-(4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

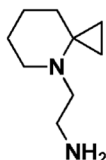
[0900]

5



[0901] El Ejemplo 248 se preparó de forma análoga al ejemplo 243 usando clorhidrato de 4-azaspiro[2,5]octano en lugar de clorhidrato de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano. $C_{14}H_{26}N_2O_2$. 255,3 (M+1).

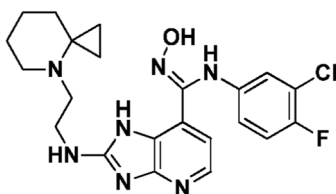
10



15

[0902] 2-(4-azaespiro[2,5]octan-4-ilo)etanamina se preparó análogamente al Ejemplo 243 usando *tert*-butilo (2-(4-azaespiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)carbamato en lugar de *tert*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_9H_{18}N_2$. 155,3 (M+1).

20



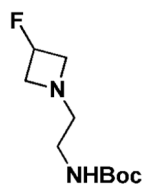
25

30

[0903] El Ejemplo 248 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando clorhidrato de 2-(4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{22}H_{25}ClFN_7O$. 458,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,54 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 3,8-3,3 (m, 8H), 1,80 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,04 (s, 2H), 0,76 (s, 2H).

35

Ejemplo 249: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoroacetidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

40 **[0904]**

45

[0905] Se preparó *tert*-butilo (2-(3-fluoroacetidina-1-ilo)etilo)carbamato análogamente al Ejemplo 243 usando clorhidrato de 3-fluoroacetidina en lugar de clorhidrato de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano. $C_{10}H_{26}FN_2O_2$. 218,2 (M+1).

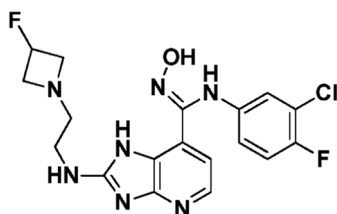
50



55

[0906] El clorhidrato de 2-(3-fluoroacetidina-1-ilo)etanamina se preparó de manera análoga al Ejemplo 243 usando carbamato de *tert*-butilo (2-(3-fluoroacetidina-1-ilo)etilo) en lugar de *tert*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_9H_{18}N_2$. 119,1 (M+1).

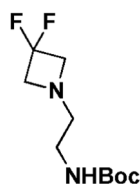
60



[0907] El Ejemplo 249 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando clorhidrato de 2-(3-fluoroacetidina-1-ilo)etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{18}H_{18}ClF_2N_7O$. 422,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 4,52 (dd, J = 20,6, 12,4, 5,9 Hz, 2H), 4,33 (dd, J = 22,1, 12,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,48 (s, 2H)

Ejemplo 250: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

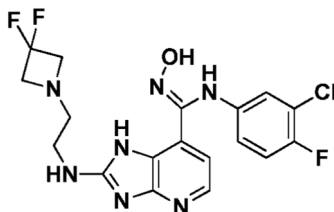
[0908]



[0909] terc-butilo (2-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)etilo)carbamato se preparó análogamente al Ejemplo 243 usando 3,3-Clorhidrato difluoroacetidina en lugar de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]clorhidrato de heptano. $C_{10}H_{18}F_2N_2O_2$. 237,2 (M+1).



[0910] El clorhidrato de 2-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)etanamina se preparó de manera análoga al Ejemplo 243 usando terc-butilo (2-(3,3 -difluoroacetidina-1-ilo)etilo)carbamato en lugar de *terc*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_5H_{10}F_2N_2$. 137,1 (M+1).

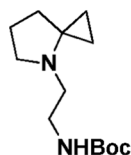


[0911] El Ejemplo 250 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando clorhidrato de 2-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{18}H_{17}ClF_3N_7O$. 440,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,07 (s, 2H).

Ejemplo 251: 2-((2-(4-azaspiro[2,4]heptano-4-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0912]

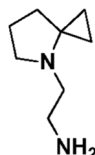
5



10

[0913] *tert*-butilo (2-(4-azaspiro[2,4]heptano-4-ilo)etilo)carbamato de forma análoga al Ejemplo 244 usando 4-azaspiro[2,4]clorhidrato de heptano en lugar de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]clorhidrato de heptano. $C_{13}H_{24}N_2O_2$. 241,2 (M+1).

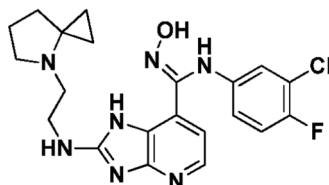
15



20

[0914] 2-(4-azaspiro[2,4]heptano-4-ilo)clorhidrato de etanamina se preparó de manera análoga al Ejemplo 243 usando *tert*-butilo (2-(4-azaspiro[2,4]heptano-4-ilo)etilo)carbamato en lugar de *tert*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_8H_{16}N_2$. 141,1 (M+1).

25



30

[0915] El Ejemplo 251 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 2-(4-azaspiro[2,4]heptano-4-ilo)clorhidrato de etanamina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{21}H_{23}ClFN_7O$. 444,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,65 -3,75 (m, 4H), 3,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,17 -1,92 (m, 4H), 1,22 (t, 2H), 0,84 (t, 2H).

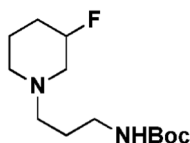
35

Ejemplo 252: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(3-fluoropiperidina-1-ilo)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

40

[0916]

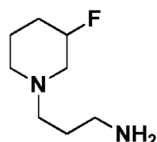
45



[0917] *tert*-butilo (3-(3-fluoropiperidina-1-ilo)propilo)carbamato se preparó de forma análoga al Ejemplo 243 usando clorhidrato de 3-fluoropiperidina en lugar de 2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]clorhidrato de heptano. $C_{13}H_{25}FN_2O_2$. 261,2 (M+1).

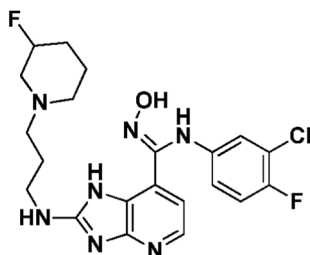
50

55



[0918] 3-(3-fluoropiperidina-1-ilo)propano-1-amina clorhidrato se preparó de manera análoga al Ejemplo 243 usando *tert*-butilo (3-(3-fluoropiperidina-1-ilo)propilo)carbamato en lugar de *tert*-butilo (2-(2-oxo-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)carbamato. $C_8H_{17}FN_2$. 161,1 (M+1).

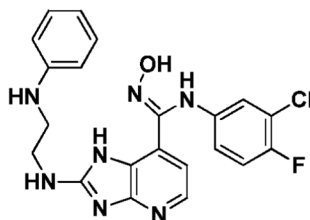
60



[0919] El Ejemplo 252 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando clorhidrato de 3-(3-fluoropiperidino-1-ilo)propano-1-amina en lugar de 3-clorhidrato de aminopropanamida. $C_{21}H_{24}ClF_2N_7O$, 464,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,22 (d, J = 58,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 45,5 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,08 - 1,84 (m, 4H), 1,75 (d, J = 14,5 Hz, 2H).

Ejemplo 253: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(fenilamino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

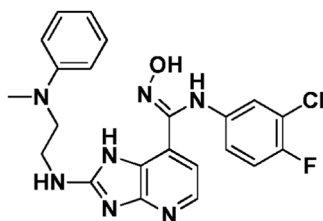
[0920]



[0921] El Ejemplo 253 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando *N'*-feniletano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{21}H_{19}ClFN_7O$. 440,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 4H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,65 - 6,50 (m, 4H), 3,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Ejemplo 254: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilo(fenilo)amino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0922]

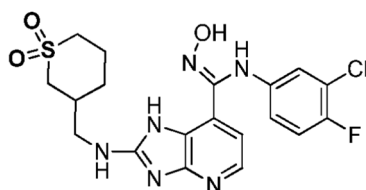


[0923] Ejemplo 254 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 212 usando *N'*-metilo-*N'*-feniloetano-1,2-diamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{22}H_{21}ClFN_7O$. 454,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,19 a 7,12 (m, 2H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,61 (tt, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,64 (M, 4H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 255: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0924]

5

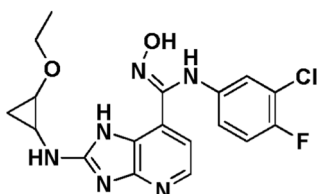


10 **[0925]** El Ejemplo 255 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 3-(aminometilo) tetrahidro-2H-tiopirano 1,1-dióxido en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O_3S$. 467,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (dd, J = 10,3, 3,9 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,24 (q, J = 12,4 Hz, 2H).

15 **Ejemplo 256:** *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-etoxiciclopropilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0926]

20

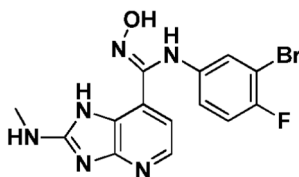


[0927] El Ejemplo 256 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-metoxiciclopropanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{18}H_{18}ClFN_6O_2$. 405,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 -1,04 (m, 2H), 0,83 (s, 1H).

35 **Ejemplo 257:** *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0928]

40

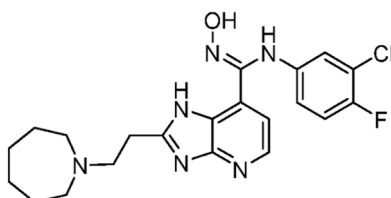


45

[0929] El Ejemplo 257 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 4-(3-bromo-4-fluorofenilo)-3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y metilamina (solución 2,0 M en tetrahidrofurano) en lugar de 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-metoxietanamina, respectivamente. C₁₄H₁₂BrFN₆O. 379,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,12 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

55 **Ejemplo 258:** 2-(2-(azepan-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

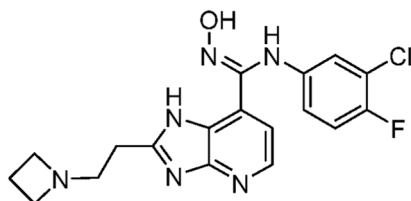
[0930]



[0931] El Ejemplo 258 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando hexametenimina en lugar de dimetilamina. $C_{21}H_{24}ClFN_6O$. 431,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,45 - 3,22 (m, 6H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 4H).

Ejemplo 259: 2-(2-(acetidina-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

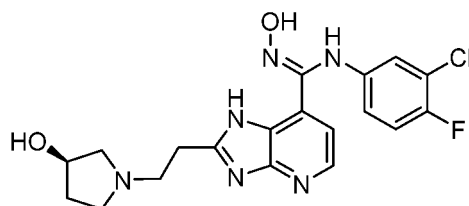
[0932]



[0933] El Ejemplo 259 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando clorhidrato de acetidina y N,N-diisopropiletilamina en lugar de dimetilamina. $C_{18}H_{18}ClFN_6O$. 389,1 (M+1).

Ejemplo 260: (R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

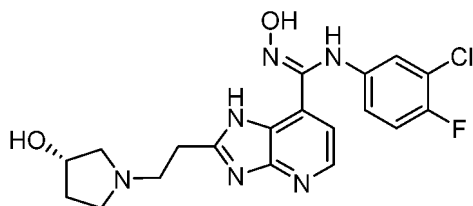
[0934]



[0935] El Ejemplo 260 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando (R)-pirrolidina-3-ol en su lugar de dimetilamina $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,1 (M+1).

Ejemplo 261: (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

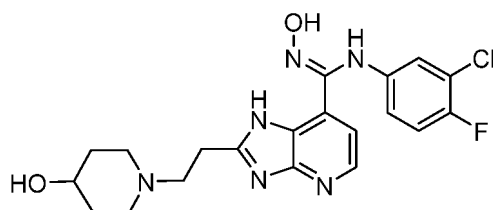
[0936]



[0937] El Ejemplo 261 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando clorhidrato de (S)-pirrolidina-3-ol y N,N-diisopropiletilamina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,1 (M+1).

Ejemplo 262: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

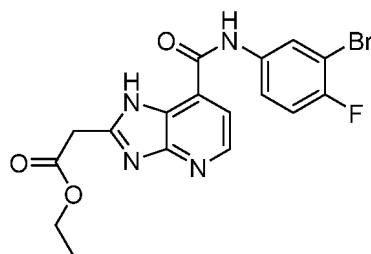
[0938]



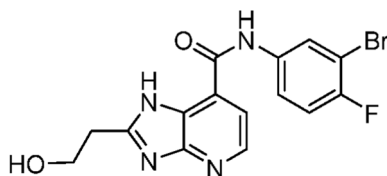
[0939] El Ejemplo 262 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando 4-hidroxipiperidina en lugar de dimetilamina. $C_{20}H_{22}ClFN_6O_2$. 433,1 (M+1).

Ejemplo 263: *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

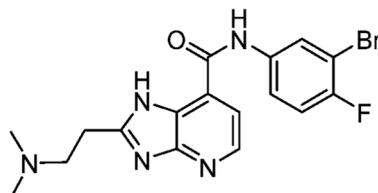
[0940]



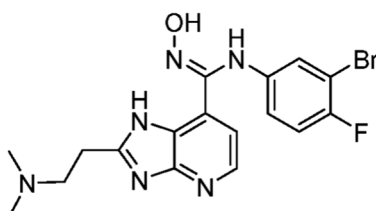
[0941] 2-(7-((3-bromo-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina de etilo se preparó-2-ilo)acetato de forma análoga al Ejemplo 183 usando 2,3-diamino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)isonicotinamida en lugar de 2,3-diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida. $C_{17}H_{14}BrFN_4O_3$. 421,2, 423,1 (M+1).



[0942] *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando 2-(7- de etilo-((3-bromo-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)acetato en lugar de 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo) de etilo carbamoil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)acetato. $C_{15}H_{12}BrFN_4O_2$. 379,0, 381,0 (M+1).



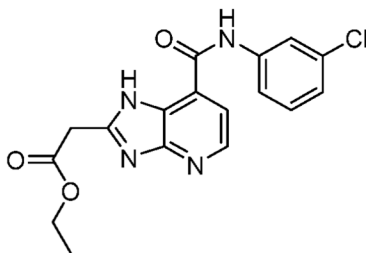
[0943] *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{17}BrFN_5O$. 406,1, 408,1 (M+1).



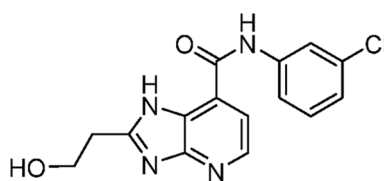
[0944] *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo XX se realizó de manera análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{18}BrFN_6O$. 421,0, 423,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 5,0, 0,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,1,2,7$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 9,0, 4,1,2,8$ Hz, 1H), 3,38 - 3,18 (m, 4H), 2,69 (s, 6H).

Ejemplo 264: *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

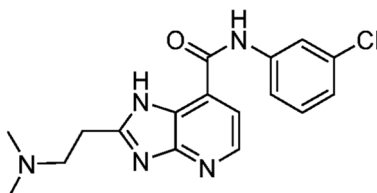
[0945]



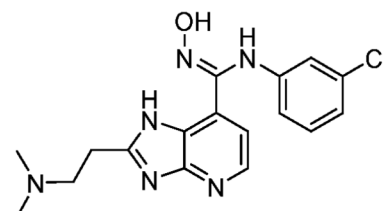
[0946] Se preparó 2-(7-((3-clorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)acetato de etilo de manera análoga al Ejemplo 183 usando 2,3-diamino-*N*-(3-clorofenilo)isonicotinamida en lugar de 2,3-diamino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida. $C_{17}H_{15}ClN_4O_3$. 359,3 ($M+1$).



[0947] Se preparó *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 184 usando 2-(7-((3-clorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)acetato de etilo de etilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)acetato. $C_{15}H_{13}ClN_4O_2$. 317,1 ($M+1$).



[0948] Se preparó *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{18}ClN_5O$. 344,3 ($M+1$).

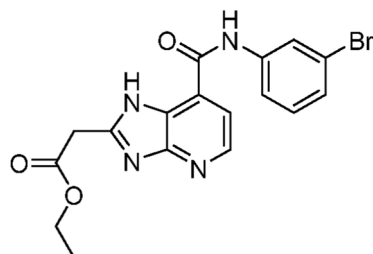


[0949] *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{19}ClN_6O$. 359,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12,49 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 8,1,2,1$ Hz, 1H), 2,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).

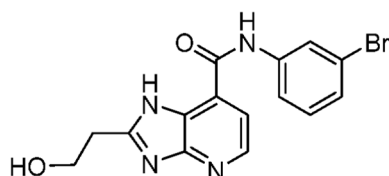
Ejemplo 265: *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-

carboximidamida

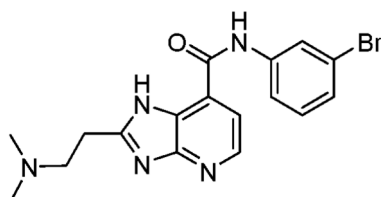
[0950]



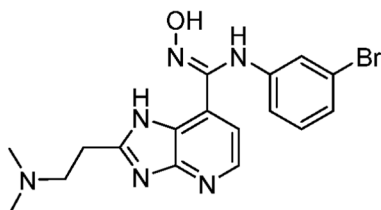
[0951] 2-(7-((3-bromofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)acetato de etilo se hizo de forma análoga al Ejemplo que usa 2,3-diamino-N-(3-bromofenilo)isonicotinamida en lugar de 2,3-diamino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)isonicotinamida. $C_{17}H_{15}BrN_4O_3$. 403,3,405,2 ($M+1$).



[0952] Se preparó *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 184 usando 2-(7-((3-bromofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)acetato en lugar de etilo 2-(7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)acetato. $C_{15}H_{13}BrN_4O_2$. 361,0, 363,0 ($M+1$).



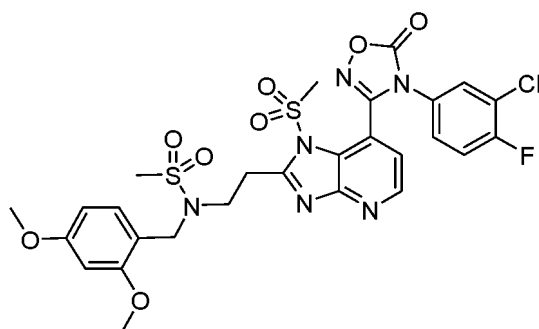
[0953] Se preparó *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{18}BrN_5O$. 388,2, 390,2 ($M+1$).



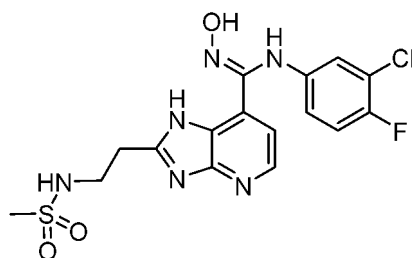
[0954] *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. El Ejemplo 266 se realizó de manera análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. $C_{17}H_{19}BrN_6O$. 403,0, 405,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 5,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 2,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,19 (s, 6H).

Ejemplo 266: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0955]



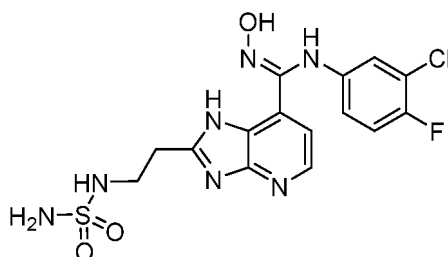
[0956] *N*-(2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo)-*N*-(2,4-dimetoxibencilo)metanosulfonamida. Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-(2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (15 mg, 0,029 mmol) y piridina (0,046 mL, 0,57 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se enfrió en un baño de hielo con agitación y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,022 mL, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 35 minutos, se añadió otra porción de cloruro de metanosulfonilo (0,022 mL, 0,29 mmol), seguido 15 minutos más tarde por un tratamiento adicional con piridina (0,023 mL, 0,29 mmol). Después de otros 15 minutos, la reacción parecía haberse estancado (según el análisis LCMS), sin reactivos añadidos, por lo que se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,57 mmol), lo que resultó en una conversión completa en 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice para la purificación por cromatografía flash (metanol/diclorometano al 0-20%) para proporcionar el producto deseado (20 mg) C₂₇H₂₆ClFN₆O₈S₂. 681,0 (M+1).



[0957] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una solución de *N*-(2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo)-*N*-(2,4-dimetoxibencilo)metanosulfonamida (20 mg, 0,029 mmol) y trietilsilano (0,023 mL, 0,15 mmol) en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró luego a presión reducida y se recogió en tetrahidrofurano (0,75 mL) y agua (0,75 mL), y se trató con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,75 mL, 1,5 mmol). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético, se diluyó con sulfóxido de dimetilo y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado (7 mg). C₁₆H₁₆ClFN₆O₃S. 427,0 (M+1).

Ejemplo 267: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(sulfamoilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0958]

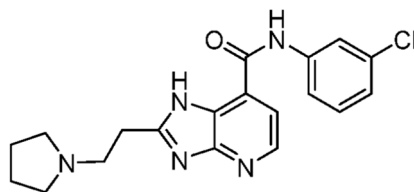


[0959] Una suspensión de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-(2,4-dimetoxibencilo))amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (15 mg, 0,029 mmol) y sulfamida (27 mg, Se agitaron 0,29 mmol) en piridina (1 mL) a 120°C durante 20 min. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en diclorometano (0,5 mL) y se trató con trietilsilano (0,022 mL, 0,14 mmol) seguido

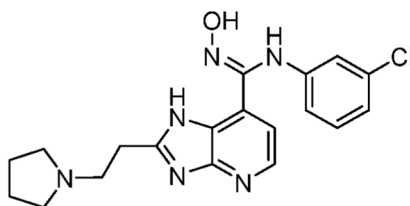
de ácido trifluoroacético (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se recogió en tetrahidrofurano (0,75 ml) y agua (0,75 ml), y se trató con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,75 ml, 1,5 mmol). Después de 15 minutos, se añadió otra porción de hidróxido de sodio 2 M (1 ml, 2 mmol), y la reacción se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla se acidificó luego con ácido acético, se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado (7 mg). $C_{15}H_{15}ClFN_7O_3S$. 428,0 ($M+1$).

Ejemplo 268: *N*-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0960]



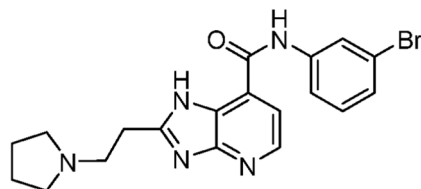
[0961] *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida y pirrolidina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{20}ClN_5O$. 370,1 ($M+1$).



[0962] *N*-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se hizo de forma análoga a Ejemplo usando *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. $C_{19}H_{21}ClN_5O$. 385,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 5,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,46 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 3,50 - 2,84 (m, 8H), 1,87 (s, 4H).

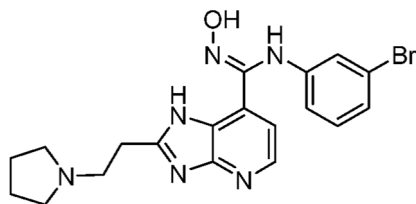
Ejemplo 269: *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0963]



[0964] *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se hizo de forma análoga directamente al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida y pirrolidina en lugar de dimetilamina. $C_{19}H_{20}BrN_5O$. 414,1, 416,1 ($M+1$).

5

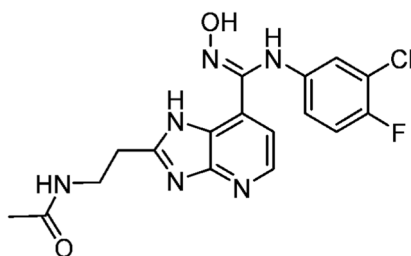


10 **[0965]** *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. A una
suspensión de *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida (54 mg, 0,13
mmol) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml) y oxiclورو de fósforo (1,0 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (33 mg, 0,16
mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 h. Luego se añadió otra porción de pentacloruro de fósforo (33 mg, 0,16
15 mmol) y se reanudó la agitación durante 45 minutos adicionales a 90°C. Luego se añadió una tercera porción de
pentacloruro de fósforo (33 mg, 0,16 mmol) y se reanudó la agitación durante 1 h adicional a 90°C. La mezcla de
reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con
hidroxilamina (50% en peso en agua, 1,0 ml, 16 mmol) en etanol (1,0 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó
durante 15 minutos, luego se diluyó con cloruro de sodio acuoso saturado y diclorometano/isopropanol (2:1). Luego
se separaron las capas y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se suspendió
20 en metanol al 30% en diclorometano, se filtró para eliminar sales y se cargó directamente en un cartucho de gel de
sílice para purificación por cromatografía flash (metanol al 0-50%/diclorometano). Las fracciones que contenían el
producto se agruparon y se concentraron a presión reducida, luego se recogieron en metanol al 5% en diclorometano
y se filtraron a través de celite para eliminar el gel de sílice que pudo haber eluido de la columna con el material. El
filtrado se concentró a presión reducida, se coevaporó con metanol (3x) para eliminar el diclorometano residual, se
25 disolvió en metanol/agua, se congeló y se liofilizó para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (30 mg).
C₁₉H₂₁BrN₆O. 429,1, 431,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz,
1H), 7,15 a 7,9 (m, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,51 - 6,47 (m, 1H), 3,71 - 2,85 (m, 8H), 1,89 (s, 4H).

30 **Ejemplo 270:** *N*-(2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-
ilo)etilo)acetamida

[0966]

35

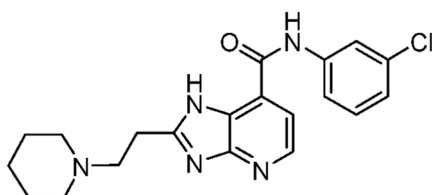


40

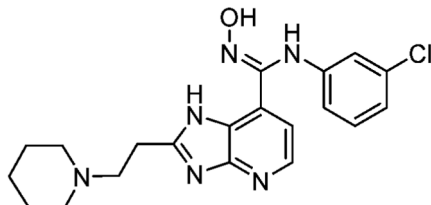
45 **[0967]** Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-
7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (15 mg, 0,029 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (1 escama) en diclorometano (1 ml)
se trató con anhídrido acético (0,027 mL, 0,29 mmol) y agitado a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de
reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se trató
con trietilsilano (0,022 ml, 0,14 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida, se recogió en tetrahidrofurano (1 ml)
50 y agua (1 ml), y se trató con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml, 2 mmol). Después de agitar durante
15 minutos, la mezcla se acidificó con ácido acético, se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC preparativa
de fase inversa para proporcionar el producto deseado (9 mg). C₁₇H₁₆ClFN₆O₂. 391,1 (M+1).

55 **Ejemplo 271:** *N*-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-
carboximidamida

[0968]



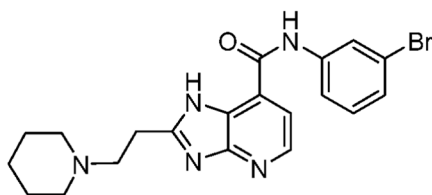
[0969] *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida y piperidina en lugar de dimetilamina. C₂₀H₂₂ClN₅O. 384,3 (M+1).



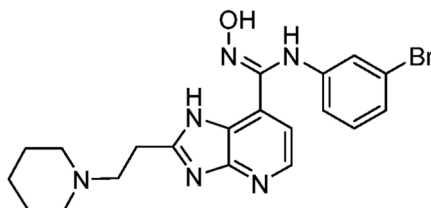
[0970] *N*-(3-clorofenilo)-*N*'-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se preparó de forma análoga a Ejemplo 184 usando *N*-(3-clorofenilo)-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₂₀H₂₃ClN₆O. 399,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 5,0, 0,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,46 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 3,67 - 2,70 (m, 8H), 1,73 (s, 4H), 1,53 (s, 2H).

Ejemplo 272: *N*-(3-bromofenilo)-*N*'-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[0971]



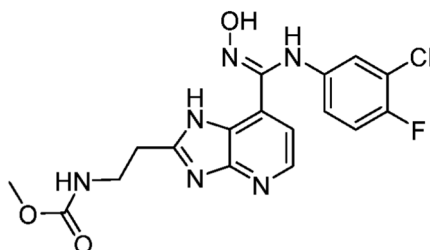
[0972] *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida y piperidina en lugar de dimetilamina. C₂₀H₂₂BrN₅O. 428,3, 430,3 (M+1).



[0973] *N*-(3-bromofenilo)-*N*'-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 184 usando *N*-(3-bromofenilo)-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₂₀H₂₃BrN₆O. 443,1, 445,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 3,63 - 2,72 (m, 8H), 1,88 - 1,35 (m, 6H).

Ejemplo 273: (2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*'-hidroxicarbamimidoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)etilo)carbamato de metilo

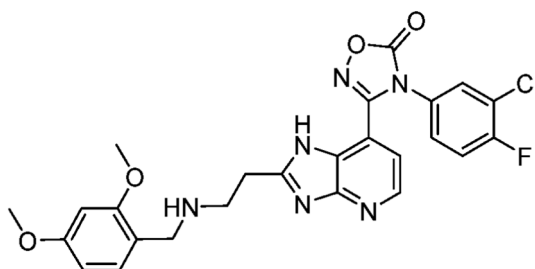
[0974]



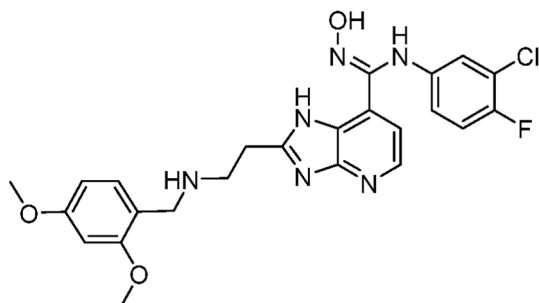
[0975] Una solución de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (30 mg, 0,057 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,2 mmol) en diclorometano (1 mL) fueron tratados con cloroformiato de metilo (0,044 mL, 0,57 mmol) gota a gota y con agitación. Después de 1 h, se añadió otra porción de cloroformiato de metilo (0,044 mL, 0,57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos adicionales. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (0,5 mL) y se trató con trietilsilano (0,046 mL, 0,29 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida, se recogió en tetrahidrofurano (0,75 mL) y agua (0,75 mL) y se trató con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,5 mL, 3 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se acidificó con ácido acético, se diluyó con sulfóxido de dimetilo y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. C₁₇H₁₆ClFN₆O₃. 407,1 (M+1).

Ejemplo 274: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[0976]



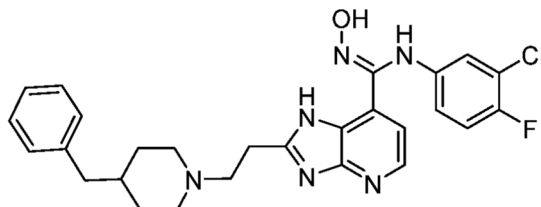
[0977] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. Una solución de 2-(7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-1-(metilsulfonilo)-metanosulfonato de 3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo (60 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (2,2 mL) se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (0,34 mL, 2,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se recogió en diclorometano (1 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con carbonato de potasio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se cargaron en un cartucho de gel de sílice para purificación por cromatografía flash (metanol/diclorometano al 0-20%) para proporcionar el producto deseado. C₂₅H₂₂ClFN₆O₄. 525,2 (M+1).



[0978] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 177 usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]295iridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]295iridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. C₂₄H₂₄ClFN₆O₃. 499,2 (M+1).

Ejemplo 275: 2-(2-(4-bencilpiperidina-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

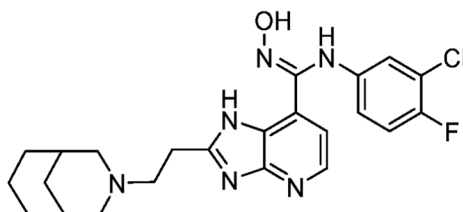
[0979]



[0980] El Ejemplo 275 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando 4-bencilpiperidina en lugar de dimetilamina. $C_{27}H_{28}ClFN_6O$. 507,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,24 a 7,12 (m, 4H), 7,03 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 6,55 - 6,46 (m, 1H), 3,51 (s, 4H), 3,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 2H), 1,78 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 2H).

Ejemplo 276: 2-(2-(3-azabicyclo[3,3,1] nonan-3-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

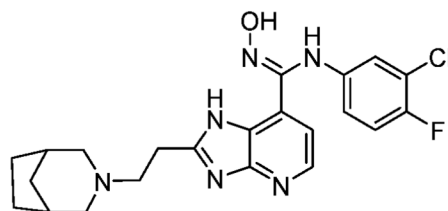
[0981]



[0982] El Ejemplo 276 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando clorhidrato de 3-azabicyclo[3,3,1]nonano y N,N-diisopropiletilamina en lugar de dimetilamina. $C_{23}H_{26}ClFN_6O$. 457,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 5,0, 3,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 6,50 (ddd, J = 8,7, 6,2, 2,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,25 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,89 - 1,57 (m, 7H).

Ejemplo 277: 2-(2-(3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

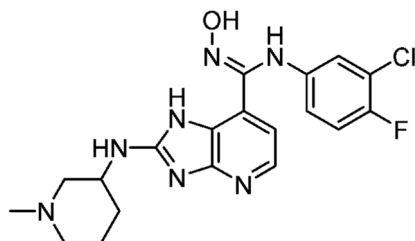
[0983]



[0984] El Ejemplo 277 se preparó de manera análoga al ejemplo 184 usando 3-azabicyclo[3,2,1]octano clorhidrato y N,N-Diisopropiletilamina en lugar de dimetilamina. $C_{22}H_{24}ClFN_6O$. 443,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,70 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H).

Ejemplo 278: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

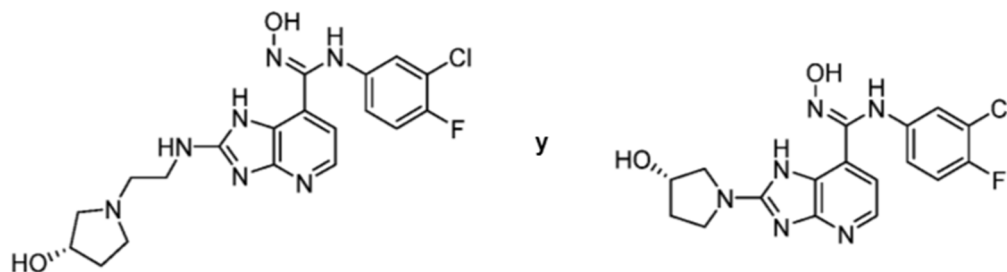
[0985]



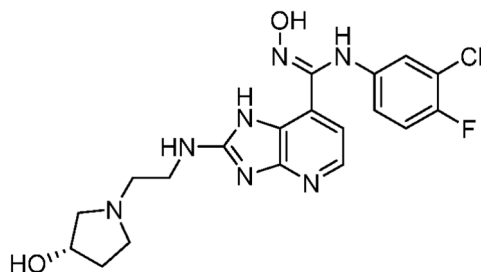
[0986] El Ejemplo 278 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 1-metilpiperidina-3-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{21}ClFN_7O$. 418,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 6,61 - 6,55 (m, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 1H), 2,97 - 2,72 (m, 6H), 2,11 - 1,62 (m, 4H), 1,57 - 1,41 (m, 1H).

Ejemplos 279 y 280: (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida y (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

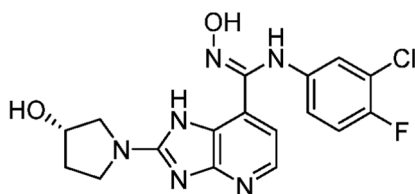
[0987]



[0988] Una solución de 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (25 mg, 0,050 mmol) en DMSO (0,5 mL) con (S)-1-(2-aminoetilo)pirrolidina-3-ol (13 mg, 0,10 mmol). La solución se agitó a 60°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (3 x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida, se recogió en tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua (0,5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 M (0,99 ml, 2,0 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se acidificó con ácido acético, se diluyó con sulfóxido de dimetilo y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida (10 mg) y (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida (4 mg).



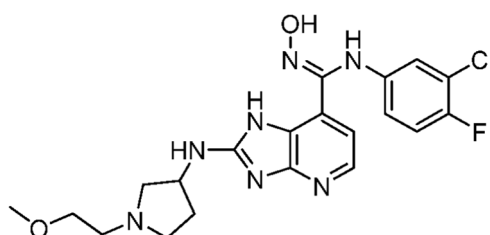
[0989] (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. $C_{19}H_{21}ClFN_7O_2$. 434,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,15 a 7,7 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,16 - 2,91 (m, 8H), 2,14 (s, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1 H).



[0990] (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida $C_{17}H_{16}ClFN_6O_2$. 391,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,79 - 3,50 (m, 4H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,98 (s, 1H).

Ejemplo 281: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

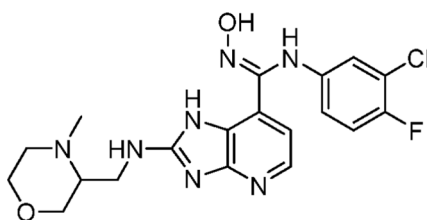
[0991]



[0992] El Ejemplo 281 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{20}H_{23}ClFN_7O_2$. 448,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (d, J = 17,3 Hz, 3H), 6,57 (ddd, J = 8,3, 5,8, 2,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,49 (m, 2H), 4,00 - 3,09 (m, 10H), 2,08 (s, 1H), 1,97 (s, 1H).

Ejemplo 282: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

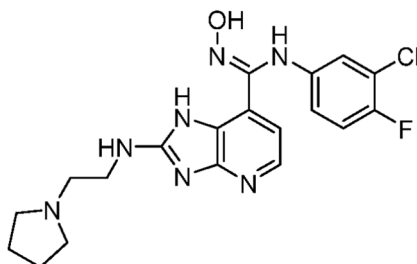
[0993]



[0994] El Ejemplo 282 se preparó de manera análoga al ejemplo 212 usando (4-metilmorfolina-3-ilo)metanamina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{21}ClFN_7O_2$. 434,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,12 - 3,75 (m, 6H), 3,28 - 3,14 (m, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ejemplo 283: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

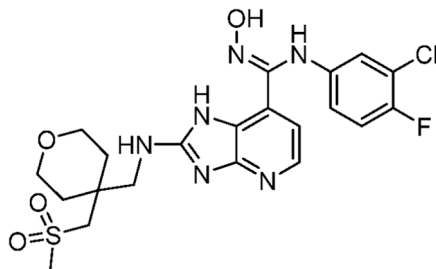
[0995]



[0996] El Ejemplo 283 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 2-(pirrolidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar de 2-metoxietanamina. $C_{19}H_{21}ClFN_7O$. 418,2 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,57 (ddd, $J = 9,1, 4, 1, 2, 8$ Hz, 1H), 3,82 - 3,35 (m, 8H), 1,94 (s, 4H).

Ejemplo 284: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-((metilsulfonilo)metilo)tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

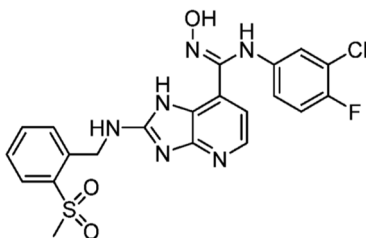
[0997]



[0998] El Ejemplo 284 se preparó de forma análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona, 2*H*-pirano-4-metanamina, tetrahidro-4-[(metilsulfonilo)metilo]-hidrocloruro, y *N,N*-diisopropiletilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato (sal bis-TFA, sólido blanco). $C_{21}H_{24}ClFN_6O_4S$. 511,4 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,60 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,81 - 3,45 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,61 (dd, $J = 8,5, 4,6$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,67 (6F), -126,62 (1F).

Ejemplo 285: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)encilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

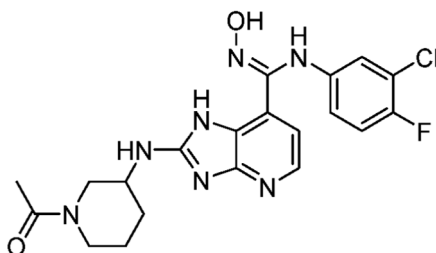
[0999]



[1000] El Ejemplo 285 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona, (2-metilsulfonilfenilo)metanfetamina clorhidrato de anamina y *N,N*-diisopropiletilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato (sal bis-TFA, sólido blanco). $C_{21}H_{18}ClFN_6O_3S$. 489,4 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,88 (br s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,59 (dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,4 (6F), -126,6 (1F).

Ejemplo 286: 2-((1-acetilpiperidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

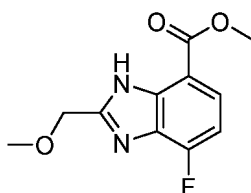
[1001]



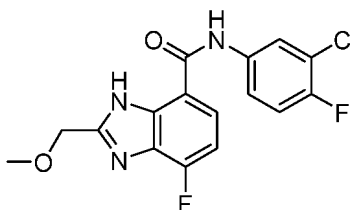
[1002] El Ejemplo 286 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 1-(3-aminopiperidina-1-ilo)etanona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente (sal bis-TFA, sólido blanquecino). $C_{20}H_{21}ClFN_7O_2$. 446,4 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,98 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 6,7, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 6,66 - 6,51 (m, 1H), 4,06 - 3,70 (m, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 3H), 2,01 (d, J = 27,2 Hz, 3H), 1,98 - 1,95 (m, 1H) 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,41 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,53 (6F), -126,59 (1F).

Ejemplo 287: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

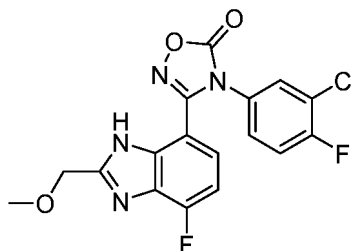
[1003]



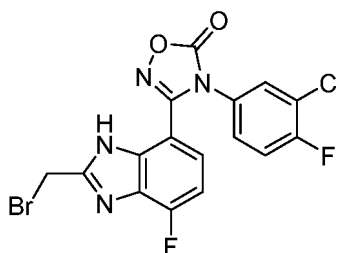
[1004] Se preparó 4-fluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo de forma análoga al Ejemplo 45, usando metilo 2,3-diamino-4-fluorobenzoato en lugar de metilo 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato. $C_{11}H_{11}FN_2O_3$. 239,0 (M+1).



[1005] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida de forma análoga al Ejemplo 45, usando metilo 4-fluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato en lugar de metilo 4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. $C_{16}H_{12}ClF_2N_3O_2$. 352,0 (M+1).

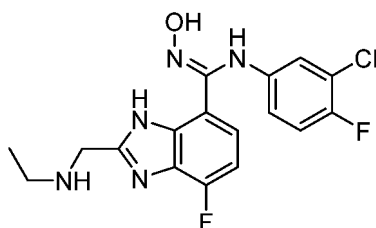


[1006] 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4-fluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona se preparó de manera análoga al Ejemplo 45, usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{17}H_{11}ClF_2N_4O_3$. 393,0 (M+1).



[1007] 3-(2-(bromometilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona se preparó de manera análoga al Ejemplo 45, usando 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4-fluoro-2-(metoximetilo)-1H-

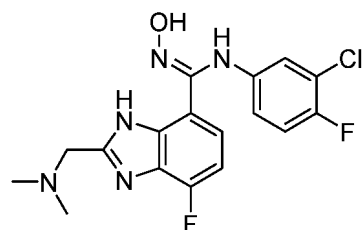
benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(4,5-difluoro-2-(metoximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. $C_{16}H_8BrClF_2N_4O_2$. 440,9/442,9 (M+1).



[1008] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida El Ejemplo 287 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando 3-(2-(bromometilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y etilamina (2 M en THF) en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{17}H_{16}ClF_2N_5O$. 360,1 (M+1).

Ejemplo 288: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

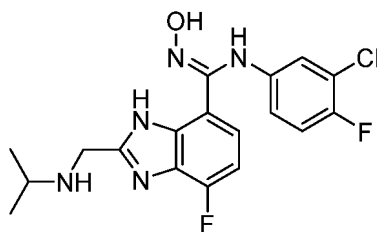
[1009]



[1010] El Ejemplo 288 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando 3-(2-(bromometilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y dimetilamina (2 M en THF) en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{17}H_{16}ClF_2N_5O$. 380,0 (M+1).

Ejemplo 289: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

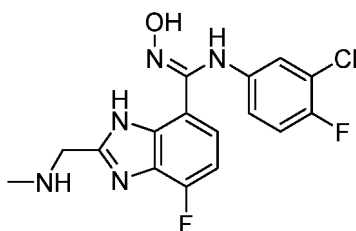
[1011]



[1012] El Ejemplo 289 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando 3-(2-(bromometilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona e isopropilamina en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{18}H_{18}ClF_2N_5O$. 394,1 (M+1).

Ejemplo 290: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

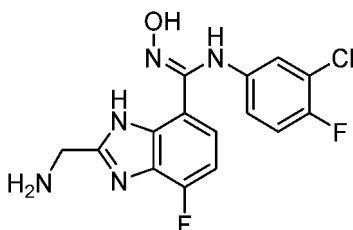
[1013]



[1014] El Ejemplo 290 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando 3-(2-(bromometilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y metilamina (2 M en THF) en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{16}H_{14}ClF_2N_5O$. 366,0 (M+1).

Ejemplo 291: 2-(aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

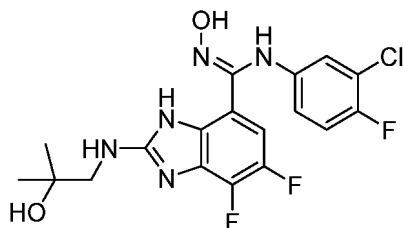
[1015]



[1016] Ejemplo 291 se preparó de manera análoga al Ejemplo 45 usando 3-(2-(bromometilo)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y amoníaco (0,5 M en dioxano) en lugar de 3-(2-(bromometilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-metoxipropilamina, respectivamente. $C_{15}H_{12}ClF_2N_5O$. 352,0 (M+1).

Ejemplo 292: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-metilpropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

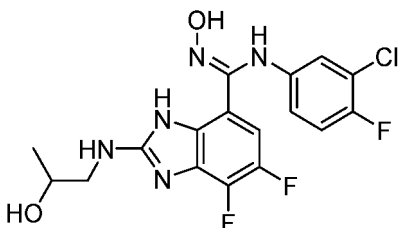
[1017]



[1018] El Ejemplo 292 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O_2$. 428,1 (M+1).

Ejemplo 293: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-hidroxipropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

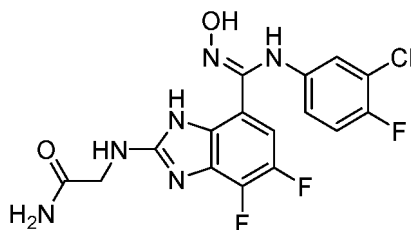
[1019]



[1020] El Ejemplo 293 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 1-aminopropan-2-ol en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{17}H_{15}ClF_3N_5O_2$. 414,1 ($M+1$).

Ejemplo 294: 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)acetamida

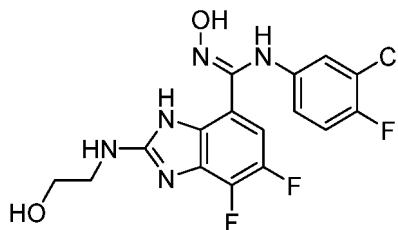
[1021]



[1022] El Ejemplo 294 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-aminoacetamida en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{16}H_{12}ClF_3N_6O_2$. 413,3 ($M+1$).

Ejemplo 295: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-hidroxi-etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

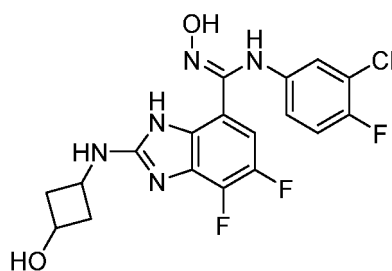
[1023]



[1024] El Ejemplo 295 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-aminoetan-1-ol en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O_2$. 400,1 ($M+1$).

Ejemplo 296: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-hidroxiciclobutilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

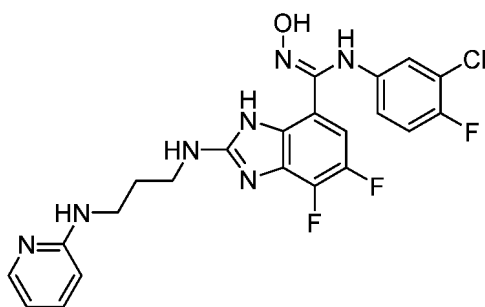
[1025]



[1026] El Ejemplo 296 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-aminociclobutanol en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{18}H_{15}ClF_3N_5O_2$. 426,3 ($M+1$).

Ejemplo 297: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-(piridina-2-ilamino)propilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

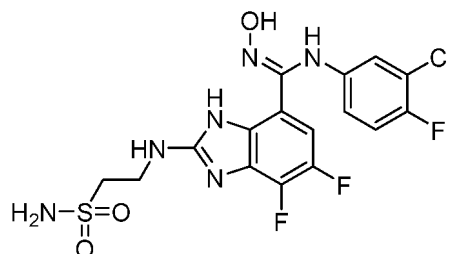
[1027]



[1028] El Ejemplo 297 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando *N*-(3-aminopropil)piridina-2-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetil)carbamato. $C_{22}H_{19}ClF_3N_7O$. 490,3 (M+1).

Ejemplo 298: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoyl)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

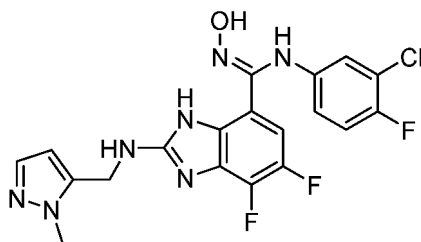
[1029]



[1030] El Ejemplo 298 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 2-aminoetanosulfonamida en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetil)carbamato. $C_{16}H_{14}ClF_3N_6O_3S$. 463,1 (M+1).

Ejemplo 299: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

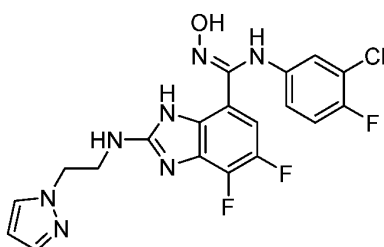
[1031]



[1032] El Ejemplo 299 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando (1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetil)carbamato. $C_{19}H_{15}ClF_3N_7O$. 450,1 (M+1).

Ejemplo 300: 2-((2-(1*H*-pirazol-1-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

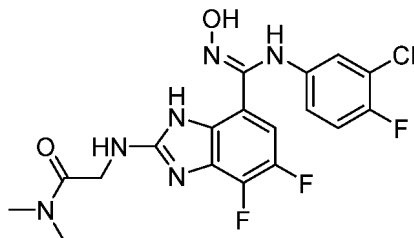
[1033]



[1034] El Ejemplo 300 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-(1H-pirazol-1-ilo)etano-1-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{19}H_{15}ClF_3N_7O$. 450,1 (M+1).

Ejemplo 301: 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)-*N,N*-dimetilacetamida

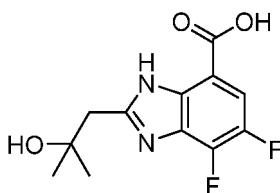
[1035]



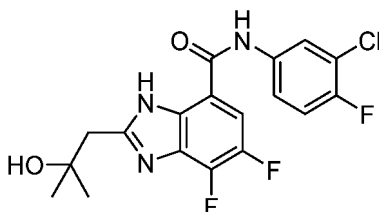
[1036] El Ejemplo 301 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando dimetilamida de glicina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O_2$. 441,1 (M+1).

Ejemplo 302: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

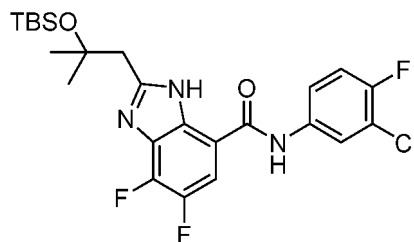
[1037]



[1038] 4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico. Una mezcla de 3-hidroxi-3-ácido metilbútrico (1,6 ml, 15,1 mmol) y 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (1,529 g, 7,56 mmol) en HCl (7,5 ml de una solución acuosa 6 M) agitado a 120°C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar HCl. La solución restante se congeló y se liofilizó para dar el producto bruto deseado. $C_{12}H_{12}F_2N_2O_3$. 271,1 (M+1).

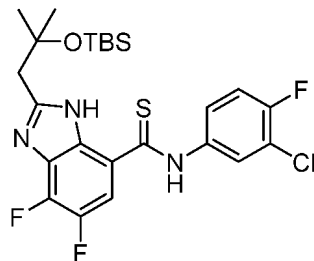


[1039] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 80 utilizando ácido 4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ácido carboxílico y 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico y 3-bromoanilina, respectivamente. $C_{18}H_{15}ClF_3N_3O_2$. 420,1 (M + 23).

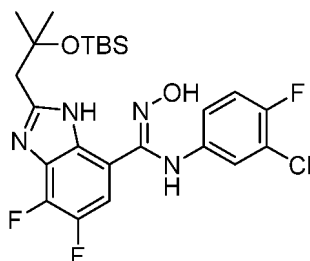


[1040] 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-metilpropilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida A una solución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (0,145 g, 0,365 mmol) y 2,6-lutidina (0,34 ml, 2,9 mmol) en DCM (7 ml) a 0°C se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,17 ml, 0,740 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente

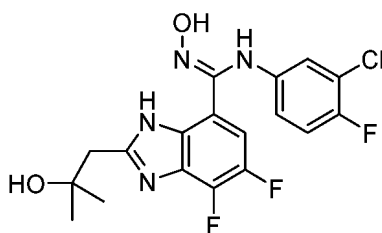
y se agitó 48 h. Se añadieron 2,6-lutidina (0,34 ml, 2,9 mmol) y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,34 ml, 1,48 mmol). Después de 4 h, se añadieron 2,6-lutidina (0,34 ml, 2,9 mmol) y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,34 ml, 1,48 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{24}H_{29}ClF_3N_3O_2Si$. 512,2 (M+1).



[1041] 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-metilpropilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-se preparó carbotioamida de forma análoga al Ejemplo 13, usando 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-metilpropilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. $C_{24}H_{29}ClF_3N_3OSSi$. 528,3 (M+1).



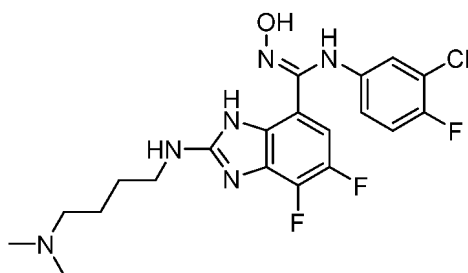
[1042] 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-metilpropilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 13, usando 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-metilpropilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida en lugar de 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida. $C_{24}H_{30}ClF_3N_4O_2Si$. 527,3 (M+1).



[1043] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. A una solución de 2-(2-((*tert*-butildimetilsililo)oxi)-2-metilpropilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida (0,007 g, 0,013 mmol) en THF (1 ml) a 0°C se añadió HF·piridina (0,02 ml, 0,664 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 16 h. Se añadió piridina HF·(0,04 ml, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 Hadicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (0,001 g). $C_{18}H_{16}ClF_3N_4O_2$. 413,1 (M+H).

Ejemplo 303: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((4-(dimetilamino)butilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

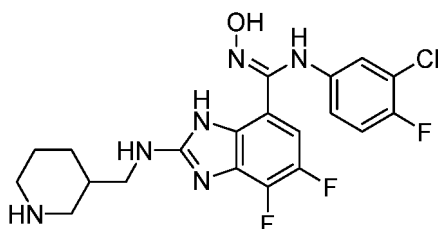
[1044]



[1045] El Ejemplo 303 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 4-dimetilaminobutan-1-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O$. 455,2 (M+H).

Ejemplo 304: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piperidina-3-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

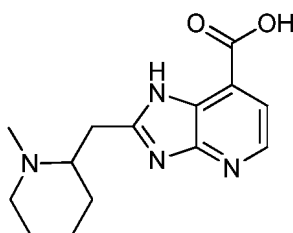
[1046]



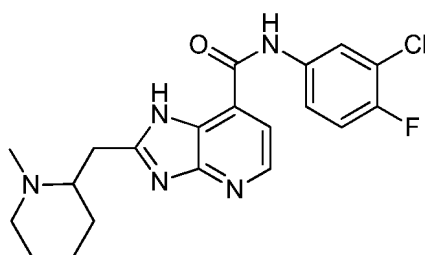
[1047] El Ejemplo 304 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 1-Boc-3-(aminometilo)piperidina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$. 453,2 (M+H).

Ejemplo 305: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[1048]

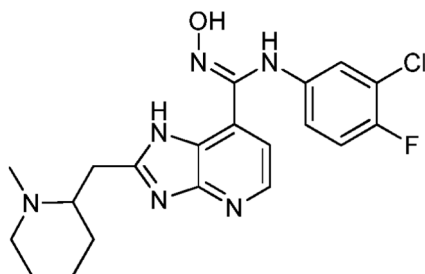


[1049] 2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico. Una suspensión de hidrocloreto de ácido 2,3-diaminoisonicotínico (200 mg, 0,106 mmol) y ácido 2-(1-metilpiperidina-2-ilo) acético (498 mg, 0,317 mmol) en ácido sulfúrico (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente. durante 5 minutos y, luego, se selló en un vial y se agitó a 160°C durante 3 h. Una vez que la mezcla se había enfriado, se añadió agua (2 ml) y la solución se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_{14}H_{18}N_4O_2$. 275,1 (M+1).



[1050] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. Una solución de 2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (75 mg, 0,273 mmol), 4-

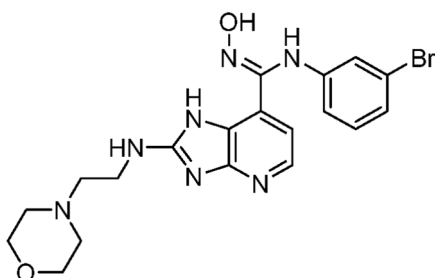
fluoro-3-cloroanilina (60 mg, 0,410 mmol), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil) fosfínico (139 mg, 0,547 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,240 ml, 1,37 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El material liofilizado resultante se mezcló con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el producto deseado. $C_{20}H_{21}ClFN_5O$. 402,1 (M+1).



[1051] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida. A una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida (11 mg, 0,027 mmol) y carbonato de potasio (26 mg, 0,192 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (11 mg, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs y se concentró. El residuo se llevó a etanol (0,5 ml) e hidroxilamina (0,07 ml, 50% en agua, 1,08 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_{20}H_{22}ClFN_6O$. 417,1 (M+1).

Ejemplo 306: *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

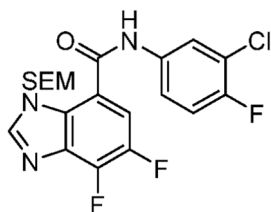
[1052]



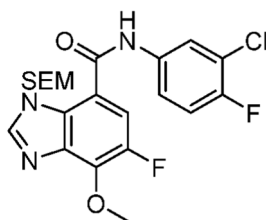
[1053] Ejemplo El 306 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 4-(3-bromofenilo)-3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 2-morfolinoetano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{19}H_{22}BrN_7O_2$. 460,2/462,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,09 - 6,95 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,61 - 6,50 (m, 1H), 3,95 - 3,20 (m, 12H).

Ejemplo 307: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-4-metoxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

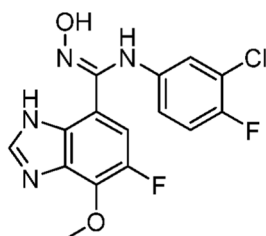
[1054]



[1055] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. A una solución de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (1,92 g, 5,89 mmol) y TEA (3,3 mL, 23,6 mmol) en DCM (60 ml) se añadió SEMCI (2,6 ml, 14,7 mmol). Después de 45 minutos, se añadieron TEA (1,1 ml, 7,9 mmol) y SEMCI (0,9 ml, 4,9 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc, se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2Si$. 456,2 (M+1).



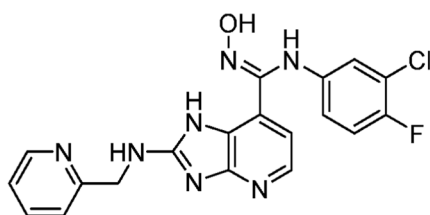
[1056] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metoxi-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (0,250 g, 0,548 mmol) y metóxido de sodio (0,50 ml de una solución al 25% en MeOH, 2,19 mmol) en MeOH (1 ml) se agitó a 65°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con sat. NH₄Cl solución. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. C₂₁H₂₄ClF₂N₃O₃Si. 468,3 (M+1).



[1057] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 305 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-4-metoxi-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. C₁₅H₁₁ClF₂N₄O₂. 353,1 (M+H).

Ejemplo 308: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((piridina-2-ilmetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

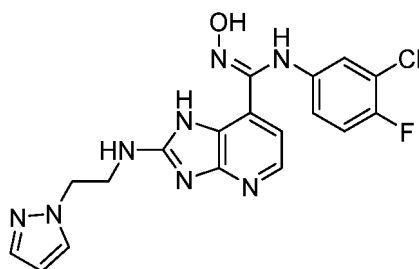
[1058]



[1059] El Ejemplo 308 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-picolilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. C₁₉H₁₅ClFN₇O. 412,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,59 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,4, 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 9,0, 3,9, 3,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 5,7 Hz, 2H).

Ejemplo 309: 2-((1H-pirazol-1-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

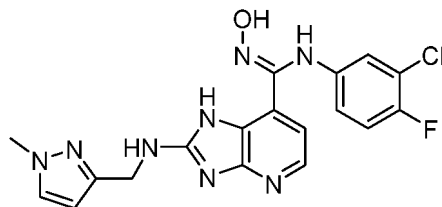
[1060]



[1061] El Ejemplo 309 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(1H-pirazol-1-ilo)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{18}H_{16}ClFN_8O$. 415,2 (M+H).

Ejemplo 310: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

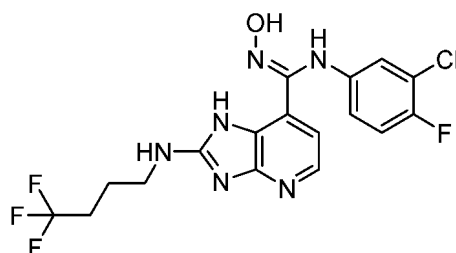
[1062]



[1063] El Ejemplo 310 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)metanamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{18}H_{16}ClFN_8O$. 415,2 (M+H).

Ejemplo 311: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((4,4,4-trifluorobutilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

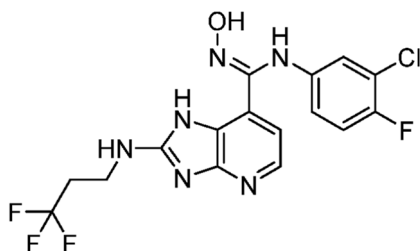
[1064]



[1065] El Ejemplo 311 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 4,4,4-trifluorobutilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{17}H_{15}ClF_4N_6O$. 431,1 (M+H).

Ejemplo 312: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3,3,3-trifluoropropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

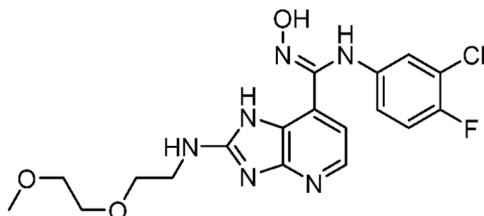
[1066]



[1067] Ejemplo 312 se preparó análogamente al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3,3,3-trifluoropropilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{16}H_{13}ClF_4N_6O$. 417,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,3, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 9,0, 4,0, 3,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 2H).

Ejemplo 313: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(2-metoxietoxi)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

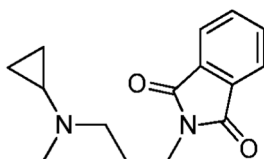
[1068]



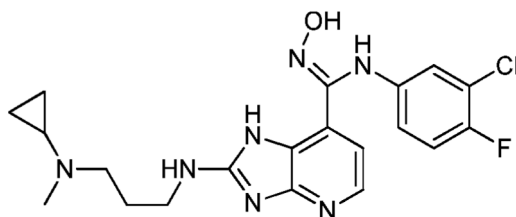
[1069] El Ejemplo 313 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(2-metoxietoxi)etanamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{18}H_{20}ClN_6O_3$. 423,2 (M+H).

Ejemplo 314: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[1070]



[1071] 2-(3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo) isoindolina-1,3-diona. Una solución de 2-(3-bromopropilo) isoindolina-1,3-diona (1,89 g, 7,03 mmol), ciclopropilmetilamina (0,59 mL, 7,03 mmol) y carbonato de potasio (1,94 g, 14 mmol) en dimetilformamida (7 mL) se agitó a 40°C durante 6 h. Se añadió agua y la capa acuosa se lavó tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (1,8 g). $C_{15}H_{18}N_2O_2$. 259,2 (M+1).

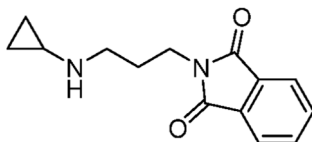


[1072] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. Una solución de 2-(3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo) isoindolina-1,3-diona (63 mg, 0,24 mmol)

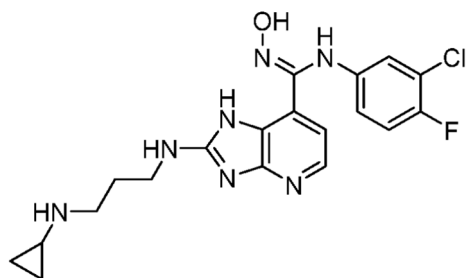
e hidrazina (0,006 ml, 0,2 mmol) en etanol (1 ml) se agitó a 80°C por una hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. Al residuo resultante se le añadió 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (24 mg, 0,024 mmol) y dimetilsulfóxido (0,25 mL). La solución resultante se agitó a 65°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se crió en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se concentró. El residuo resultante se trajo en tetrahidrofurano (0,2 ml) y metanol (0,2 ml) y a esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio (0,24 ml, 0,48 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (9 mg). $C_{20}H_{23}ClFN_7O$. 432,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 3H), 2,92 - 2,77 (m, 5H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 0,96 - 0,78 (m, 6H).

Ejemplo 315: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilamino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[1073]



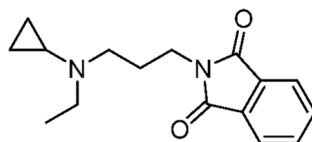
[1074] Se preparó 2-(3-(ciclopropilamino)propilo) isoindolina-1,3-diona de forma análoga al Ejemplo 314 usando ciclopropilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. $C_{14}H_{16}N_2O_2$. 245,1 (M+1).



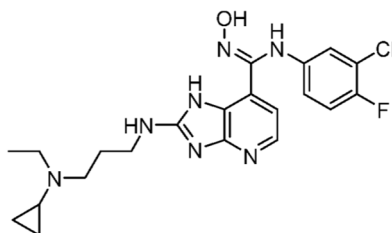
[1075] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilamino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida fue preparado de manera análoga al Ejemplo 314 usando 2-(3-(ciclopropilamino)propilo)isoindolina-1,3-diona en lugar de 2-(3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo)isoindolina-1,3-diona. $C_{19}H_{21}ClFN_7O$. 418,2 (M+H).

Ejemplo 316: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilo(etilo)amino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[1076]



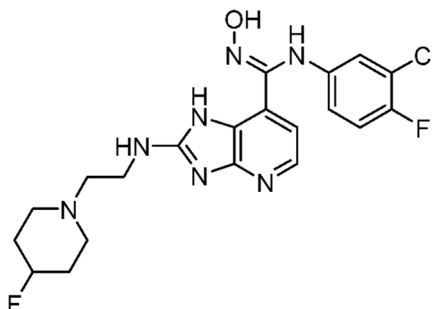
[1077] Se preparó 2-(3-(ciclopropilo(etilo)amino)propilo)isoindolina-1,3-diona análogamente al Ejemplo 314 usando *N*-etilciclopropilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. $C_{16}H_{20}N_2O_2$. 273,2 (M+1).



[1078] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilo(etilo)amino)propilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 314 usando 2-(3-(ciclopropilo(etilo)amino)propilo)isoindolina-1,3-diona en lugar de 2-(3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo)isoindolina-1,3-diona. $C_{21}H_{25}ClFN_7O$. 446,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 6,58 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 4H), 2,94 - 2,73 (m, 1H), 2,15 - 1,92 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,02 - 0,78 (m, 4H).

Ejemplo 317: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4-fluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

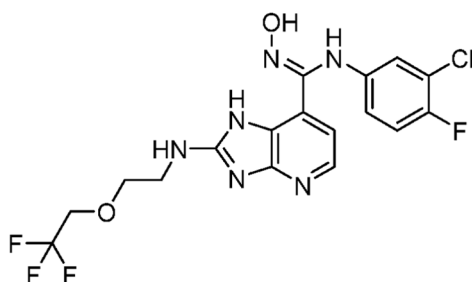
[1079]



[1080] El Ejemplo 317 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(4-fluoropiperidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo), respectivamente. $C_{20}H_{22}ClF_2N_7O$. 450,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,64 - 6,45 (m, 1H), 5,10-4,80 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,50 - 3,20 (m, 6H), 2,23 - 1,93 (m, 4H).

Ejemplo 318: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

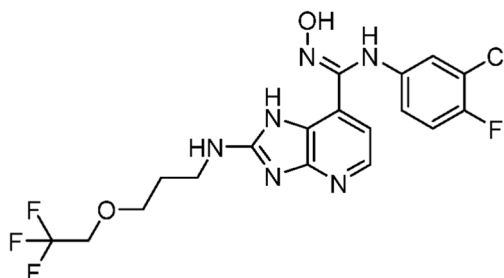
[1081]



[1082] El Ejemplo 318 se preparó de manera análoga al ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etano-1-amina hidrocloreto en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. $C_{17}H_{15}ClF_4N_6O_2$. 447,1 (M+H).

Ejemplo 319: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

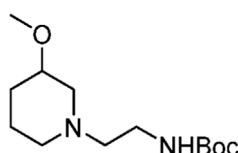
[1083]



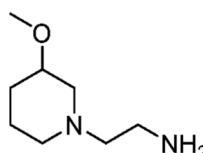
[1084] El Ejemplo 319 se preparó de forma análoga al ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propano-1-amina clorhidrato en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. C₁₈H₁₇ClF₄N₆O₂. 461,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,8 Hz, 2H), 4,04 (q, J = 9,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 1,85 (p, J = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 320: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(3-metoxipiperidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

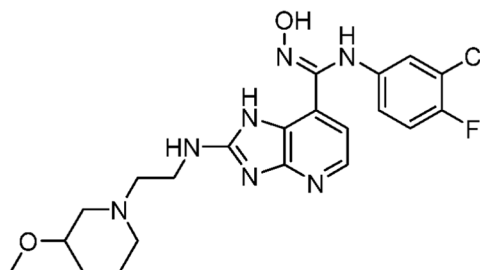
[1085]



[1086] *tert*-Butilo (2-(3-metoxipiperidina-1-ilo)etilo)carbamato. Una mezcla de *tert*-butilo (2-bromoetilo)carbamato (0,147 g, 0,656 mmol), clorhidrato de 3-metoxipiperidina (0,099 g, 0,656 mmol) y DIPEA (0,25 mL, 1,44 mmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó a 40°C.°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo 3 X con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (0,047 g). C₁₃H₂₆N₂O₃. 259,2 (M+1).



[1087] 2-(3-metoxipiperidina-1-ilo)etano-1-amina. A una solución de *terc*-butilo 2-(3-metoxipiperidina-1-ilo)etilo)carbamato (0,047 g, 0,182 mmol) en THFse le añadió HCl (2,3 mL de una solución 4 M en dioxano, 9,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró para dar el producto deseado como la sal de HCl (0,042 g). C₈H₁₈N₂O. 159,2 (M+1).

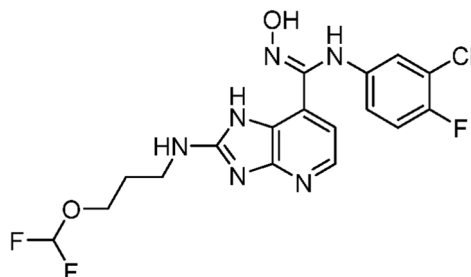


[1088] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(3-metoxipiperidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(3-metoxipiperidina-1-ilo)etano-1-clorhidrato de amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. C₂₁H₂₅ClFN₇O₂. 462,2 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 0H).

7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,03 - 6,75 (m, 2H), 6,55 (ddd, $J = 9,0, 3,9, 2,7$ Hz, 1H), 3,88 - 3,02 (m, 14H), 2,00 - 1,54 (m, 2H).

Ejemplo 321: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(difluorometoxi)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

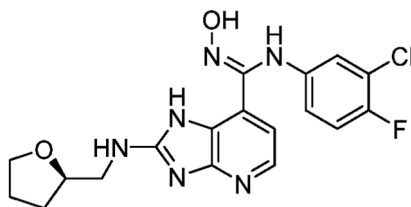
[1089]



[1090] El Ejemplo 321 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-(difluorometoxi)propano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{17}H_{16}ClF_3N_6O_2$. 429,1 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 6,66 (t, $J = 76,1$ Hz, 1H), 6,56 (ddd, $J = 8,8, 4,2, 2,8$ Hz, 1H), 3,90 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 322: (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

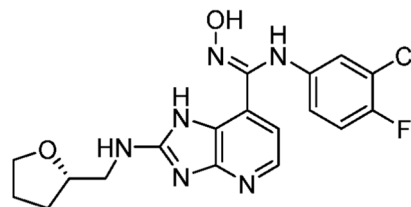
[1091]



[1092] El Ejemplo 322 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (*R*)-(-)-tetrahidrofurfurilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo), respectivamente. $C_{18}H_{18}ClF_3N_6O_2$. 405,2 (M+1).

Ejemplo 323: (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

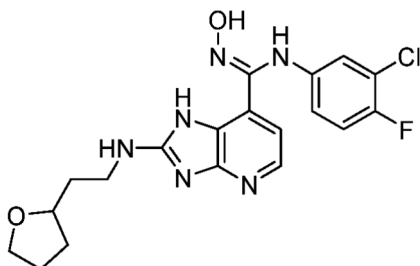
[1093]



[1094] El Ejemplo 323 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (*S*)-(+)-tetrahidrofurfurilamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{18}H_{18}ClF_3N_6O_2$. 405,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,5, 2,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,60 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,80 (dt, $J = 8,2, 6,7$ Hz, 1H), 3,68 (dt, $J = 8,1, 6,8$ Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,38 (m, 1H), 2,03 - 1,76 (m, 3H), 1,66 - 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 324: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(tetrahidrofurano-2-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

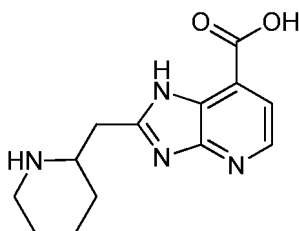
[1095]



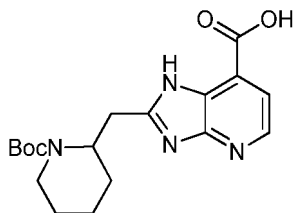
[1096] El Ejemplo 324 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 2-(oxolan-2-ilo)etano-1-amina en su lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato, respectivamente. $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,2 (M+H). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,58 (ddd, *J* = 9,0, 4,1, 3,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,75 (m, 2H), 3,62 (td, *J* = 7,9, 6,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,03 - 1,67 (m, 5H), 1,52 - 1,37 (m, 1H).

Ejemplo 325: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(piperidina-2-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

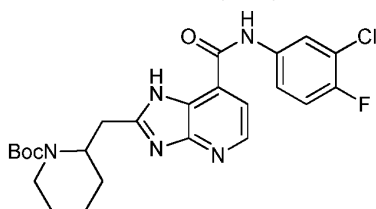
[1097]



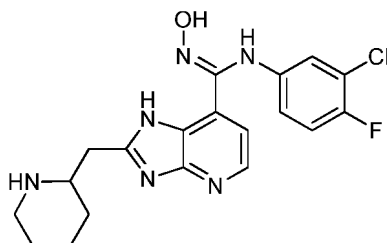
[1098] 2-(piperidina-2-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico. Una suspensión de clorhidrato de 2,3-ácido diaminoisonicotínico (200 mg, 0,106 mmol) y 2-(piperidina-2-ilo)ácido acético (453 mg, 0,317 mmol) en ácido sulfúrico (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. min y, luego, se selló en un vial y se agitó a 160°C durante 3 h. Una vez que la mezcla se había enfriado, se añadió agua (2 ml) y la solución se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_{13}H_{16}N_4O_2$. 261,1 (M+1).



[1099] 2-((1-(*tert*-butoxicarbonilo)piperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico. Una solución de 2-(piperidina-2-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (205 mg, 0,788 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (189 mg, 0,866 mmol) y trietilamina (0,440 ml, 3,15 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó durante 3 h y se concentró para dar el producto deseado. $C_{18}H_{24}N_4O_4$. 361,1 (M+1).



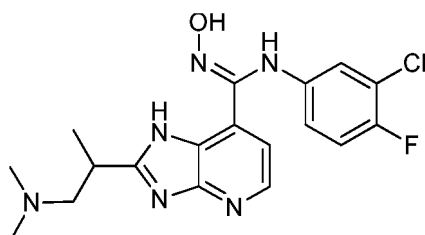
[1100] *tert*-butilo 2-((7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato. Una solución de 2-((1-(*tert*-butoxicarbonilo)piperidina-2-ilo)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ácido carboxílico (283 mg, 0,785 mmol), 4-fluoro-3-cloroanilina (171 mg, 1,18 mmol), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato de 3-óxidos (388 mg, 1,02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,684 ml, 3,93 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El material liofilizado resultante se mezcló con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el producto deseado. C₂₄H₂₇ClFN₅O₃. 488,1 (M+1).



[1101] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(piperidina-2-ilmetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida. A una mezcla de *tert*-butilo 2-((7-((3-cloro-4-fluorofenilo)carbamoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0,205 mmol) y carbonato de potasio (198 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (85 mg, 0,409 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se llevó a etanol (2 ml) e hidroxilamina (0,50 ml, 50% en agua, 8 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. C₁₉H₂₀ClFN₆O. 403,1 (M+1).

Ejemplo 326: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-(dimetilamino)propano-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

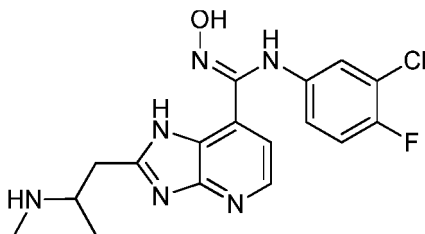
[1102]



[1103] El Ejemplo 326 se preparó de forma análoga al ejemplo 305 usando 3-(dimetilamino)-2-ácido metilpropanoico en lugar de 2-(1-metilpiperidina-2-ilo)ácido acético. C₁₈H₂₀ClFN₆O. 391,1 (M+1).

Ejemplo 327: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilamino)propilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

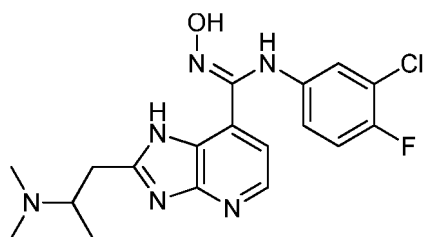
[1104]



[1105] El Ejemplo 327 se preparó de manera análoga al Ejemplo 325 usando 3-(metilamino)ácido butanoico en lugar de 2-(piperidina-2-ilo)ácido acético. C₁₇H₁₈ClFN₆O. 377,1 (M+1).

Ejemplo 328: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)propilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

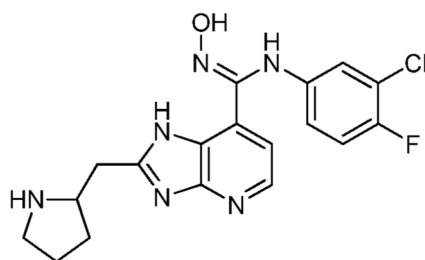
[1106]



[1107] El Ejemplo 328 se preparó de manera análoga al Ejemplo 305 usando 3-(dimetilamino)ácido butanoico en lugar de 2-(1-metilpiperidina-2-ilo)ácido acético. $C_{18}H_{20}ClFN_6O$. 391,1 (M+1).

Ejemplo 329: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(pirrolidina-2-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

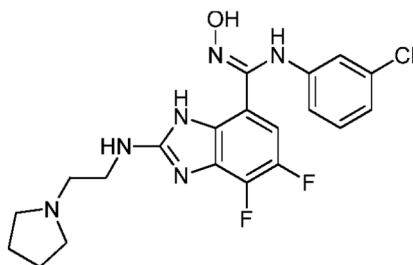
[1108]



[1109] El Ejemplo 329 se preparó de manera análoga al ejemplo 325 usando 2-(pirrolidina-2-ilo)ácido acético en lugar de 2-(piperidina-2-ilo)ácido acético. $C_{18}H_{18}ClFN_6O$. 389,1 (M+1).

Ejemplo 330: *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

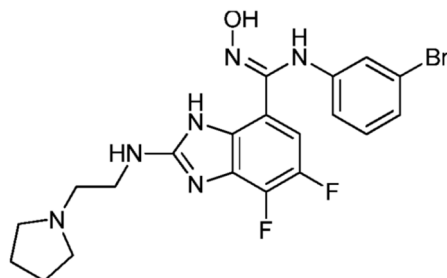
[1110]



[1111] El Ejemplo 330 se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-(pirrolidina-1-ilo)etanamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina y 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{20}H_{21}ClF_2N_6O$. 435,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 -10,85 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,83 - 9,63 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 2H), 6,55 - 6,44 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 2,05 -1,83 (m, 4H).

Ejemplo 331: *N*-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

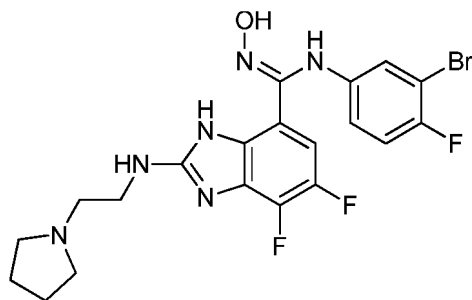
[1112]



[1113] El Ejemplo 331 se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-(pirrolidina-1-ilo)etanamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina y 3-bromoanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{20}H_{21}BrF_2N_6O$. 479,1 (M+1). RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,83 - 9,67 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,01 - 6,73 (m, 6H), 6,52 (dt, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 1,93 (s, 4H).

Ejemplo 332: *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

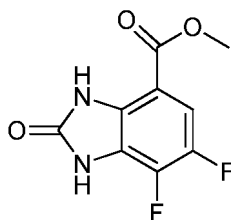
[1114]



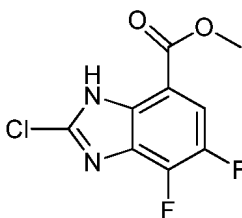
[1115] Ejemplo 332 se preparó análogamente al Ejemplo 39 usando 2-(pirrolidina-1-ilo)etanamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina y 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. $C_{20}H_{20}BrF_3N_6O$. 497,1 (M+1).

Ejemplo 333: 2-((2-aminoetilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

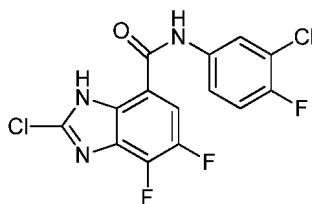
[1116]



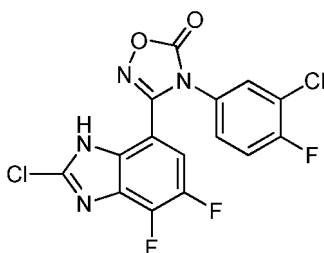
[1117] 6,7-Difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo. Una solución de 2,3-diamino-4,5-difluorobenzoato de metilo (10 g, 50 mmol) y carbonildiimidazol (12 g, 75 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante la noche. Se añadió éter dietílico a la mezcla de reacción y el precipitado se filtró y se secó a alto vacío para dar el producto deseado. $C_9H_6F_2N_2O_3$. 229,5 (M+1).



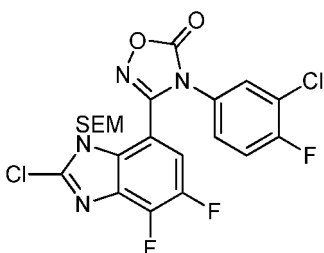
[1118] 2-Cloro-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. Una mezcla de 6,7-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (9,98 g, 43,7 mmol) en cloruro de fosforilo (80 ml) se agitó durante una noche a 120°C. La solución se enfrió y se concentró. Al residuo sólido enfriado en un baño de hielo se le añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión se filtró y el filtrado se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar el producto deseado. $C_9H_5ClF_2N_2O_2$. 247,2 (M+1).



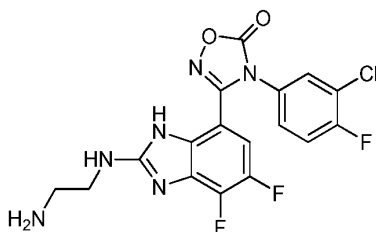
[1119] 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (4,43 g, 30 mmol) en dicloroetano (50 ml) a 0°C se le añadió una solución de trimetilaluminio (30,4 ml, 2 M en heptano, 61 mmol) gota a gota durante 5 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió nuevamente con un baño de hielo y se añadió 2-cloro-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (5 g, 20 mmol) a esta solución como un sólido. La reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y a esta mezcla enfriada se añadió ácido cítrico al 10% (30 ml). A esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. $C_{14}H_6Cl_2F_3N_3O$. 360,5 (M+1).



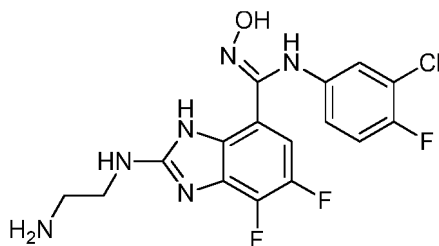
[1120] 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. Una mezcla de 2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (6,56 g, 18,2 mmol) y carbonato de potasio (17,6 g, 127 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó juntos durante 5 minutos. A esta mezcla se le añadió pentacloruro de fósforo (7,58 g, 36 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadió más penetratacloruro de fósforo (7,58 g, 36 mmol) y la mezcla se agitó durante otras tres horas. La mezcla de reacción se concentró y se colocó en un baño de hielo. Al residuo enfriado se le añadió una solución de hidroxiamina (44,5 ml, 50% en agua, 728 mmol) y etanol (100 ml) durante 20 minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se llevó a agua y se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta aproximadamente 50 ml. A esta solución se le añadió carbonildiidimidazol (5,9 g, 36 mmol). La solución de reacción se agitó durante 30 minutos y se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. $C_{15}H_5Cl_2F_3N_4O_2$. 401,0 (M+1).



[1121] 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. A una solución de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (7,3 g, 18 mmol) y trietilamina (15 ml, 109 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió (2-(clorometoxi)etilo)trimetilsilano (8 ml, 46 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, y se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado. $C_{21}H_{19}Cl_2F_3N_4O_3Si$. 554,9 (M + 23).



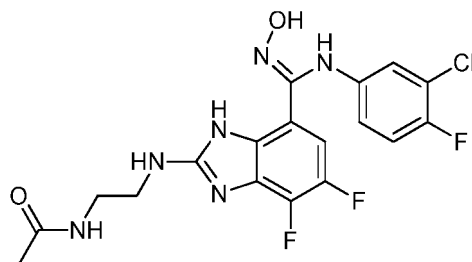
[1122] 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. Una solución de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (390 mg, 0,734 mmol) y carbamato de *terc*-butilo (2-aminoetilo) (141 mg, 0,881 mmol) en dimetilsulfóxido (3,5 mL) se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se trajo en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se concentró y se crió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (312 mg). $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O_2$. 425,2 (M+1).



[1123] 2-((2-aminoetilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. Una solución de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (29 mg, 0,056 mmol) y carbamato de *terc*-butilo (2-aminoetilo) (44 mg, 0,27 mmol) en dimetilsulfóxido (0,2 mL) se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se crió en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se concentró. El residuo resultante se trajo en tetrahidrofurano (0,2 ml) y metanol (0,2 ml) y a esta solución se añadió 2N hidróxido de sodio (0,27 ml, 0,54 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y se concentró y purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_{16}H_{14}ClF_3N_6O$. 399,1 (M+1).

Ejemplo 334: N-(2-((N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidóilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)etilo)acetamida

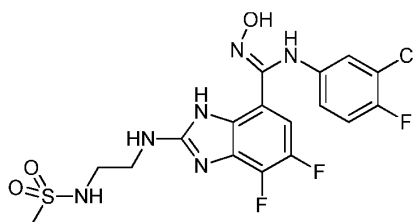
[1124]



[1125] A una solución de 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (29 mg, 0,068 mmol) y trietilamina (0,048 ml, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,007 ml, 0,10 mmol). La solución resultante se agitó durante una hora y se concentró. El residuo resultante del documento se introdujo en tetrahidrofurano (0,4 ml) y metanol (0,4 ml) y a esta solución se le añadió 2N hidróxido de sodio (0,34 ml, 0,68 mmol). La solución resultante se agitó durante una hora, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (11 mg). $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O_2$. 441,1 (M+1).

Ejemplo 335: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

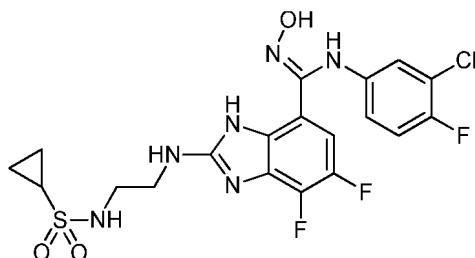
[1126]



[1127] El Ejemplo 335 se preparó de manera análoga al Ejemplo 334 usando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de acetilo. $C_{17}H_{16}ClF_3N_6O_3S$. 477,1 (M+1).

Ejemplo 336: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

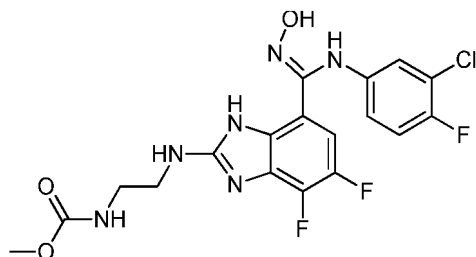
[1128]



[1129] El Ejemplo 336 se preparó de manera análoga al Ejemplo 334 usando cloruro de ciclopropilsulfonilo en lugar de cloruro de acetilo. $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O_3S$. 503,1 (M+1).

Ejemplo 337: Metilo (2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)etilo)carbamato

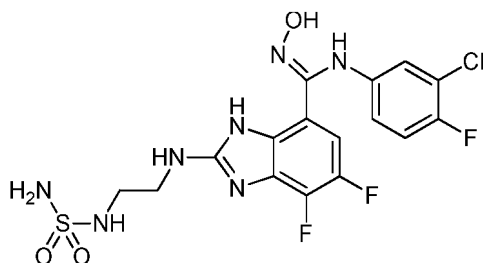
[1130]



[1131] El Ejemplo 337 se preparó de manera análoga al Ejemplo 334 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo. $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O_3$. 457,1 (M+1).

Ejemplos 338: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(sulfamoilamino)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

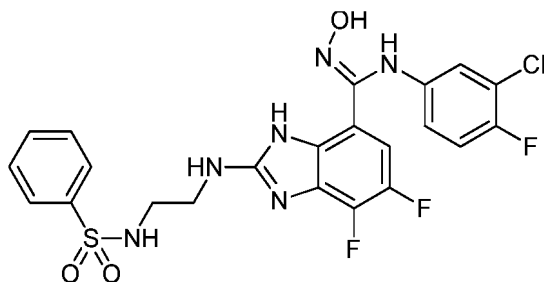
[1132]



[1133] Una solución de 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (33 mg, 0,078 mmol) y sulfamida (75 mg, 0,78 mmol) se agitó a 110°C durante 20 min y se concentró. El residuo resultante se trajo en tetrahidrofurano (0,4 ml) y metanol (0,4 ml) y a esta solución se añadió 2*N* hidróxido de sodio (0,38 ml, 0,76 mmol). La solución resultante se agitó durante una hora, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. $C_{16}H_{15}ClF_3N_7O_3S$. 478,1 (M+1).

Ejemplos 339: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(fenilsulfonamido)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

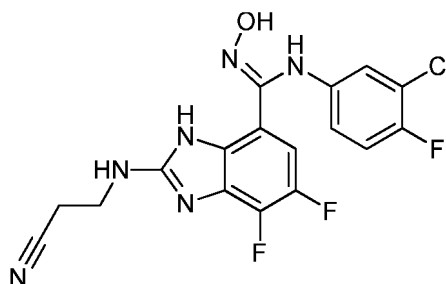
[1134]



[1135] El Ejemplo 339 se preparó de forma análoga al Ejemplo 334 usando cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de acetilo. $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O_3S$. 539,1 (M+1).

Ejemplos 340: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-cianoetilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

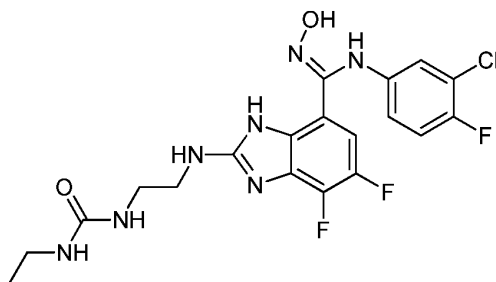
[1136]



[1137] El Ejemplo 340 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-aminopropanonitrilo en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{17}H_{12}ClF_3N_6O$. 409,4 (M+1).

Ejemplos 341: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-etilureido)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

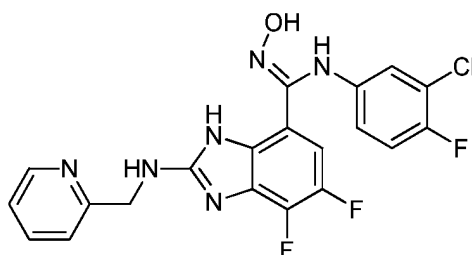
[1138]



[1139] El Ejemplo 341 se preparó de manera análoga al ejemplo 334 usando isocianato de etilo en lugar de cloruro de acetilo. $C_{19}H_{19}ClF_3N_7O_2$. 470,0 (M+1).

Ejemplos 342: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piridina-2-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

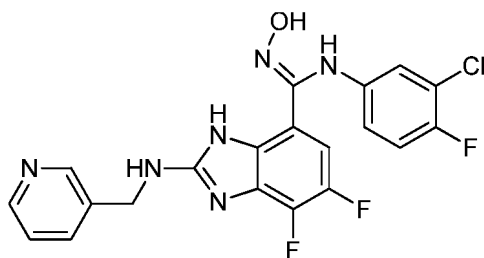
[1140]



[1141] El Ejemplo 342 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 2-picoliamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{20}H_{14}ClF_3N_6O$. 447,2 (M+1).

Ejemplos 343: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piridina-3-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

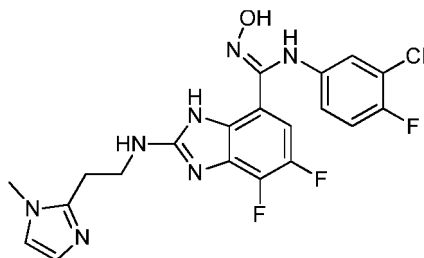
[1142]



[1143] El Ejemplo 343 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-picoliamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{20}H_{14}ClF_3N_6O$. 447,3 (M+1).

Ejemplo 344: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piridina-3-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

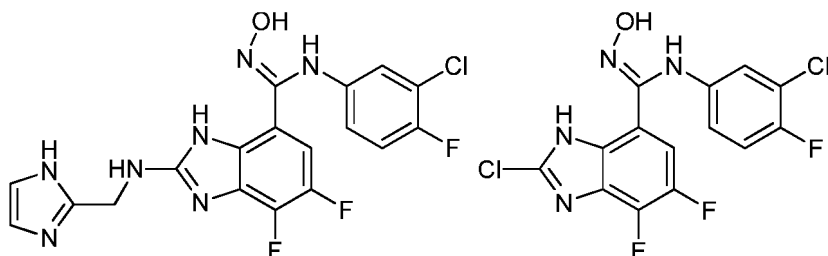
[1144]



[1145] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piridina-3-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. El Ejemplo 344 se preparó de forma análoga al ejemplo 333 usando 2-((1-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)etanamina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). $C_{20}H_{17}ClF_3N_7O$. 464,3 (M+1).

Ejemplos 345 y 346: 2-(((1*H*-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida y 2-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

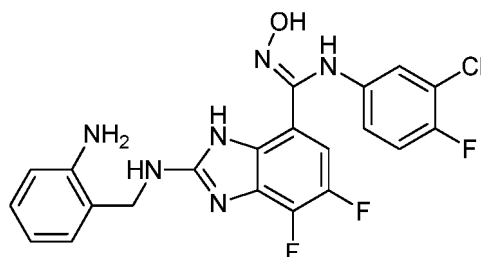
[1146]



[1147] El Ejemplo 345 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando diclorhidrato de (1*H*-imidazol-2-ilo)metanamina y diisopropiletilamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{18}H_{13}ClF_3N_7O$. 436,3 (M+1). Sin reaccionar 2-((2-aminoetilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida a través de esta secuencia dio Ejemplo 346 (2-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida). $C_{14}H_7Cl_2F_3N_4O$. 375,1 (M+1).

Ejemplo 347: 2-((2-aminobencilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

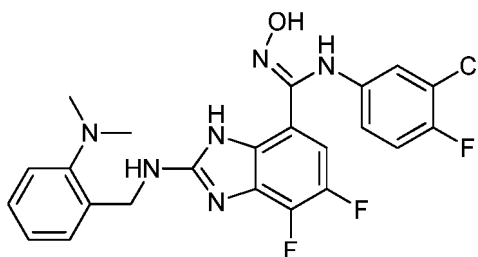
[1148]



[1149] El Ejemplo 347 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-(aminometilo)anilina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{21}H_{16}ClF_3N_6O$. 461,1 (M+1).

Ejemplo 348: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)bencilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

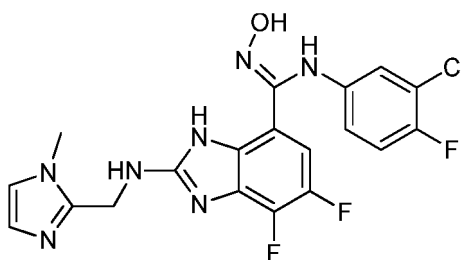
[1150]



[1151] El Ejemplo 348 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-(aminometilo)-*N,N*-dimetilaniлина en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{23}H_{20}ClF_3N_6O$. 489,2 (M+1).

Ejemplo 349: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

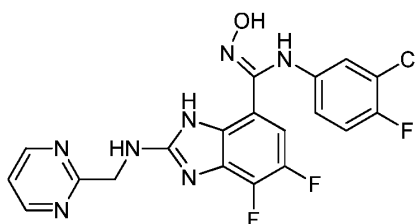
[1152]



[1153] El Ejemplo 349 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando (1-metilo-1*H*-imidazol-2-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{19}H_{15}ClF_3N_7O$. 450,1 (M+1).

Ejemplo 350: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

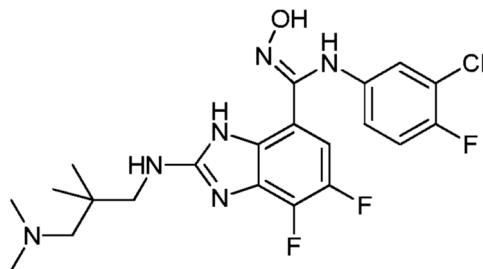
[1154]



[1155] El Ejemplo 350 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando clorhidrato de pirimidina-2-ilmetanamina y diisopropiletilamina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). C₁₉H₁₃ClF₃N₇O. 448,1 (M+1).

Ejemplo 351: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

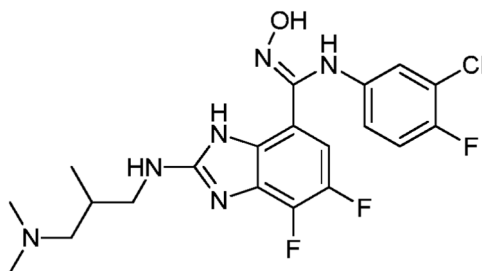
[1156]



[1157] El Ejemplo 351 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando N¹,N¹,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. C₂₁H₂₄ClF₃N₆O. 469,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplo 352: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-metilpropilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

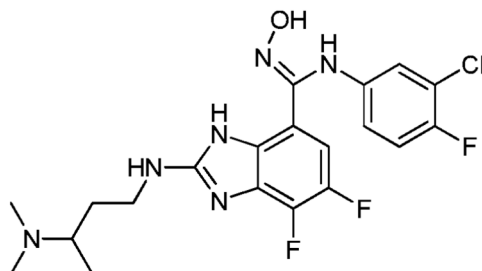
[1158]



[1159] El Ejemplo 352 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando N¹,N¹,2-trimetilpropano-1,3-diamina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). C₂₀H₂₂ClF₃N₆O. 455,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,80 (m, 2H), 6,52 (dt, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 3,38 - 3,25 (m, 2H), 3,02 - 2,61 (m, 8H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 353: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)butilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1160]

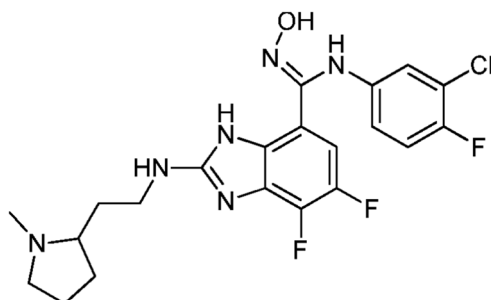


[1161] Ejemplo 353 se preparó análogamente al Ejemplo 333 usando N³,N³-dimetilbutano-1,3-diamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. C₂₀H₂₂ClF₃N₆O. 455,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,52 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,49

- 3,28 (m, 3H), 2,69 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 2,01 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,71 (dt, J = 14,1, 7,5 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 354: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(1-metilpirrolidina-2-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

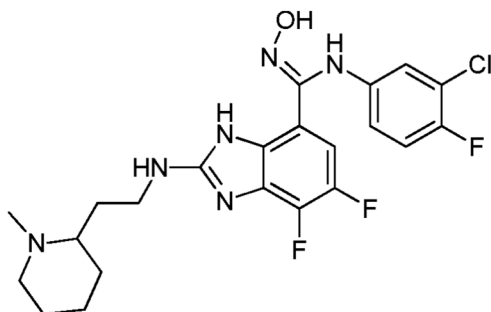
[1162]



[1163] El Ejemplo 354 se preparó análogamente al Ejemplo 333 usando 2-(1-metilpirrolidina-2-ilo)etanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O$. 467,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,51 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 3,32 - 3,18 (m, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,34 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,57 (m, 1H).

Ejemplo 355: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

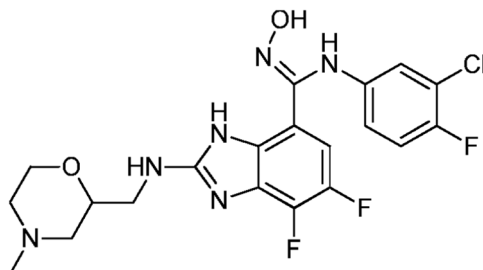
[1164]



[1165] El Ejemplo 355 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando 2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{22}H_{24}ClF_3N_6O$. 481,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,55 - 6,49 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,56-2,6 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,83 - 1,35 (m, 8H).

Ejemplo 356: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-2-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

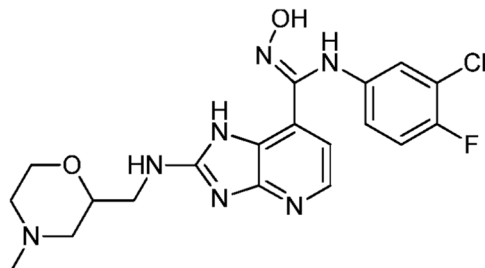
[1166]



[1167] El Ejemplo 356 se preparó de manera análoga al ejemplo 333 usando (4-metilmorfolina-2-ilo)metanamina en su lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_2$. 469,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 3,66 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,59 - 3,32 (m, 4H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 4H).

Ejemplo 357: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-2-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

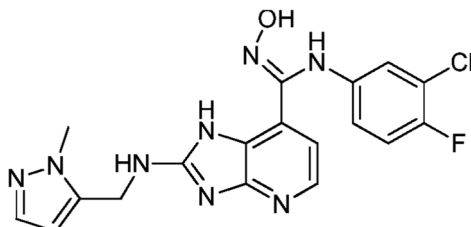
[1168]



[1169] El Ejemplo 357 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y (4-metilmorfolina-2-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{19}H_{21}ClFN_7O_2$. 434,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,73 - 3,34 (m, 5H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 4H).

Ejemplo 358: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

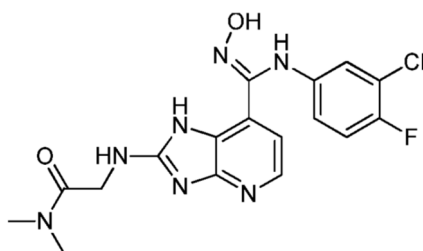
[1170]



[1171] El Ejemplo 358 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y (1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{18}H_{16}ClFN_8O$. 415,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 6,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 359: 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidóilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)-*N,N*-dimetilacetamida

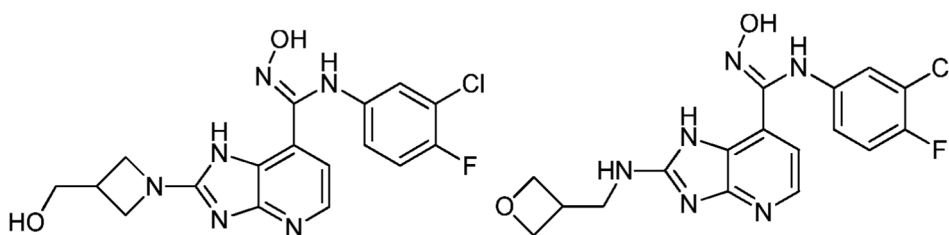
[1172]



[1173] El Ejemplo 359 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (4-metilmorfolina-2-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{17}H_{17}ClFN_7O_2$. 406,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplos 360 y 361: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida y *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((oxetano-3-ilmetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

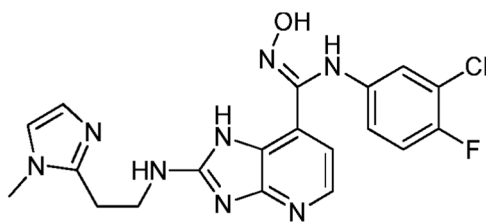
[1174]



[1175] Los Ejemplos 360 y 361 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y oxetano-3-ilmetanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{17}H_{16}ClFN_6O_2$. 391,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,73 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 12,4, 4,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 1H). $C_{17}H_{16}ClFN_6O_2$. 391,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,44-9,28 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,59 (dt, J = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,25 (t, J = 10,9 Hz, 1H).

Ejemplo 362: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

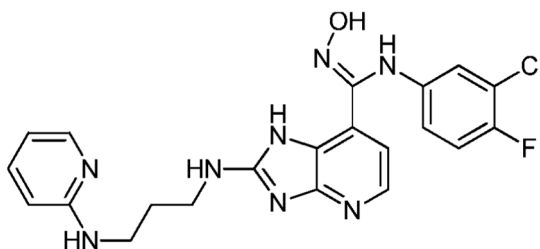
[1176]



[1177] El Ejemplo 362 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)etanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{19}H_{18}ClFN_8O$. 429,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 5H), 3,31 - 3,21 (m, 2H).

Ejemplo 363: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-(piridina-2-ilamino)propilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

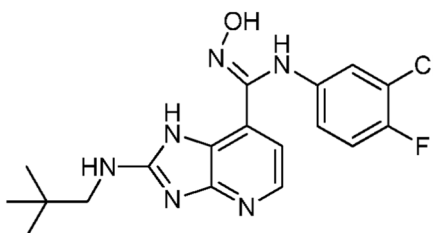
[1178]



[1179] El Ejemplo 363 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y N¹-(piridina-2-ilo) propano-1,3-diamina en sitio de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. C₂₁H₂₀ClFN₈O. 455,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,56 (dt, J = 9,0, 4,0, 3,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 364: **N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(neopentilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida**

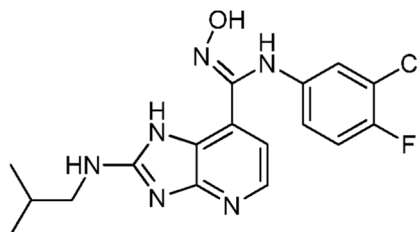
[1180]



[1181] Ejemplo 364 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona e isopentilamina en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. C₁₈H₂₀ClFN₆O. 391,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 1H), 3,27 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H).

Ejemplo 365: **N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(isobutilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida**

[1182]

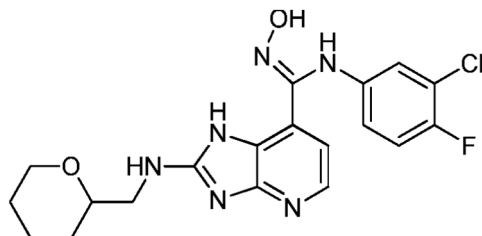


[1183] El Ejemplo 365 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona e isobutilamina en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. C₁₇H₁₈ClFN₆O. 377,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,61 - 6,51 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 366: **N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)metilo)amino)-1H-**

imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

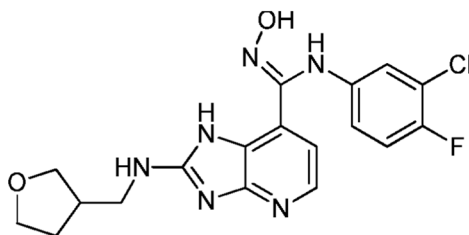
[1184]



[1185] El Ejemplo 366 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{19}H_{20}ClFN_6O_2$. 419,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,62 - 6,54 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,58 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,54 - 1,38 (m, 3H), 1,30 - 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 367: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidrofurano-3-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

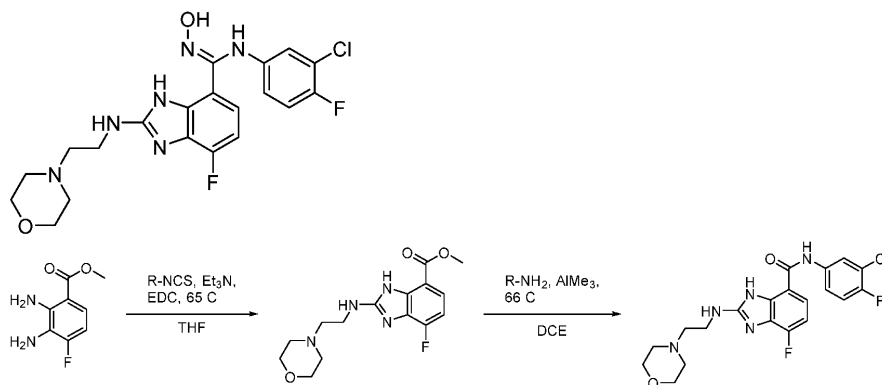
[1186]



[1187] El Ejemplo 367 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (tetrahidrofurano-3-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. $C_{18}H_{18}ClFN_6O_2$. 405,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 3,75 (td, J = 8,1, 5,6 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,62 (td, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,58 (dq, J = 12,8, 6,4, 6,3 Hz, 1H).

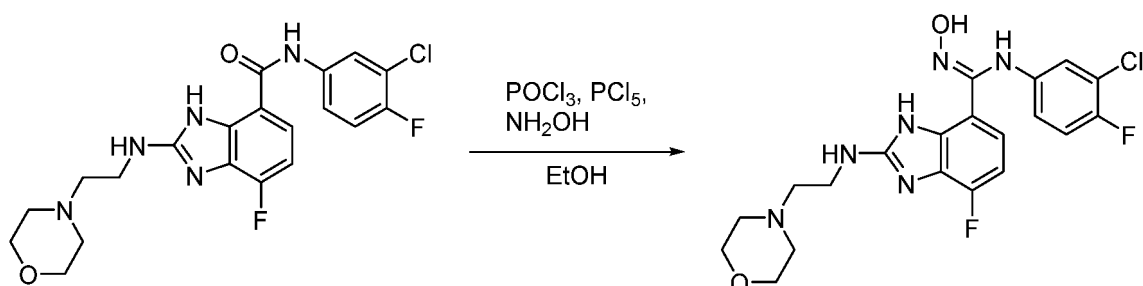
Ejemplo 368: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1188]



[1189] Se disolvió 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo (0,150 g, 0,814 mmol) en THF (4,0 ml) y 4-(2-isotiocianatoetilo)morfolina (5,0 mmol) y se añadió trietilamina (7,0 mmol). La reacción se selló en un vial y se calentó a 66°C durante 12 h. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (5,0 mmol) en una porción y la reacción se dejó calentar¹ hora adicional a 66°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-15% de MeOH/CH₂Cl₂, R_f = 0,33 en 10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar 4-fluoro-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo.

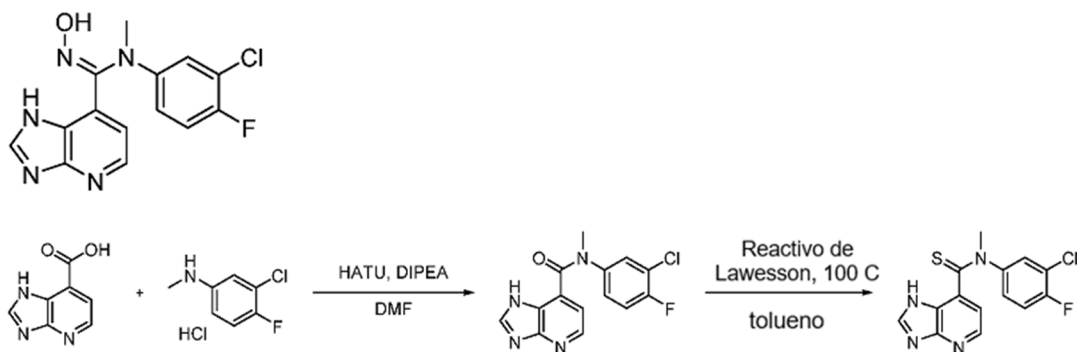
[1190] 4-fluoro-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (0,208 g, 0,645 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (3,0 mmol) fueron disueltos en DCE (6,0 ml) en condiciones inertes. Se añadió trimetilaluminio (5,0 mmol, 2,26 ml) a 0°C y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (R_f = 0,37 MeOH al 10%/DCM) para dar el producto deseado.



[1191] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se preparó de forma análoga a Ejemplo 10 que usa el procedimiento para la formación de hidroxiamidina. C₂₀H₂₁ClF₂N₆O₂. 451,8 (M+1).

Ejemplo 369: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-*N*-metilo-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

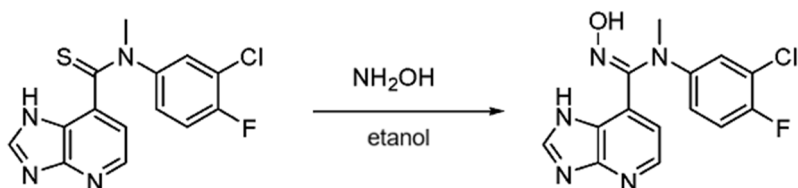
[1192]



[1193] 1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ácido carboxílico (0,20 g, 1,22 mmol) y 3-cloro-4-fluoro-*N*-clorhidrato de metilanilina (1,02 mmol) se disolvieron en DMF (3,0 ml) y se añadieron HATU (1,2 mmol) y DIPEA (2,78 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio/saturado (3,0 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 4 ml) y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (R_f = 0,25 50% EtOAc/hex) para dar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*-metilo-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida.

[1194] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*-metilo-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida (0,05 g, 0,164 mmol) se disolvió en tolueno (3,0 ml) y se añadió reactivo de Lawesson (0,656 mmol). La reacción se selló en un vial y se calentó durante la noche a 100°C. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración al vacío. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*-metilo-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carbotioamida.

5



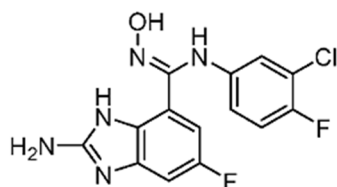
10 **[1195]** N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carbotioamida (0,014 g, 0,0455 mmol) se disolvió en etanol (3,0 ml) y se añadió hidroxilamina (solución al 50% en agua) (0,455 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad y luego se purificó por RP HPLC para dar N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-N-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida (3,1 mg, 21%). $C_{14}H_{11}ClFN_5O$. 320,7 (M+1).

15

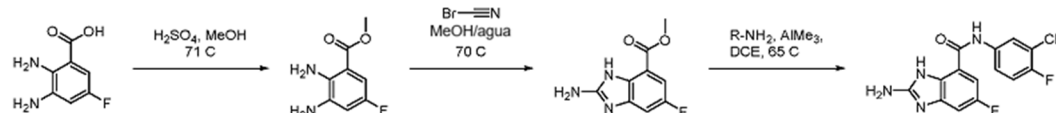
Ejemplo 370: 2-Amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1196]

20



25



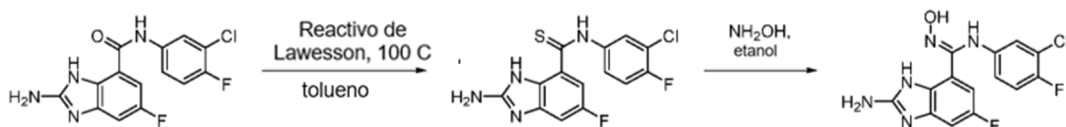
30

35 **[1197]** Se disolvió 2,3-diamino-5-ácido fluorobenzoico (5,0 g, 29 mmol) en ácido sulfúrico (5,0 mL) y MeOH (40,0 mL) y se calentó a 71°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen. La reacción se neutralizó a pH = 7 con solución saturada de carbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se concentraron a sequedad para dar 2,3-diamino-5-fluorobenzoato de metilo.

40 **[1198]** 2,3-diamino-5-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 11,0 mmol) y bromuro de cianógeno (11,0 mmol) se disolvieron en metanol (45 ml) y agua (20 ml) y se calentaron a 70°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml) y EtOAc (20 ml). La capa de agua se separó y neutralizó a pH = 7 con solución saturada de carbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y luego se concentraron para dar 2-amino-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo.

45 **[1199]** Se disolvieron 2-amino-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (0,2g, 0,956 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (4,0 mmol) en DCE (3,0 mL) y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera inerte. Se añadió trimetilaluminio (7,0 mmol, 3,34 ml) y la reacción se calentó lentamente a 65°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (R_f 100% EtOAc = 0,32) para dar 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida.

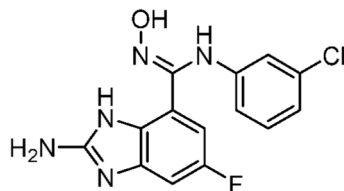
50



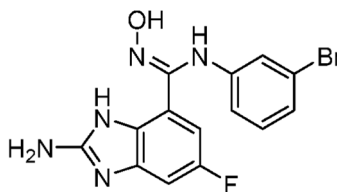
55

60 **[1200]** 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida y el reactivo de Lawesson (3,0 mmol) se disolvieron en tolueno y se calentaron durante la noche a 100°C. C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación.

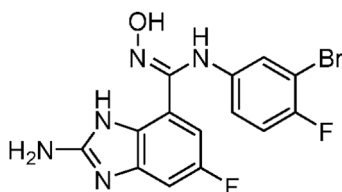
65 **[1201]** 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carbotioamida (0,267 g, 0,788 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió hidroxilamina (solución al 50% en agua) (0,5 ml) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó por RP HPLC para dar 2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. $C_{14}H_{10}ClF_2N_5O$. 338,1 (M+1).

Ejemplo 371: 2-Amino-*N*-(3-clorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**[1202]**

[1203] El Ejemplo 371 se hizo de forma análoga al Ejemplo 370 usando 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{14}H_{11}ClFN_5O$. 320,7 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,57 - 6,48 (m, 1H).

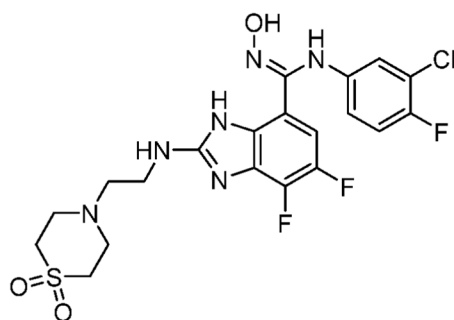
Ejemplo 372: 2-Amino-*N*-(3-bromofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**[1204]**

[1205] El Ejemplo 372 se preparó de manera análoga al Ejemplo 370 usando 3-bromoanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{14}H_{11}BrFN_5O$. 365,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H).

Ejemplo 373: 2-Amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**[1206]**

[1207] Ejemplo 373 se hizo análogamente al Ejemplo 370 usando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{14}H_{10}BrF_2N_5O$. 383,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 8,9, 4,2, 2,8 Hz, 1H).

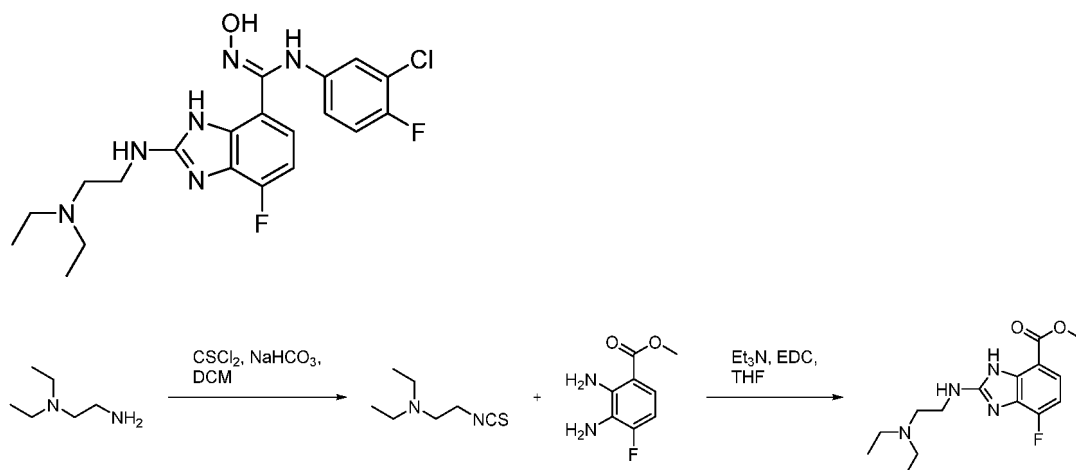
Ejemplo 374: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**[1208]**



[1209] El Ejemplo 374 se preparó de manera análoga al Ejemplo 32 usando 4-(2-aminoetilo)tiomorfolina 1,1-dióxido. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_3S$. 517,9 (M+1).

Ejemplo 375: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1210]

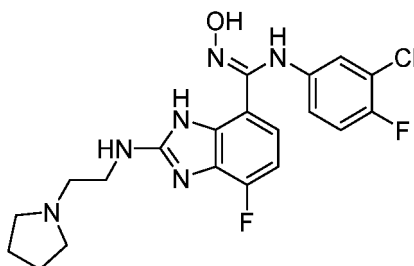


[1211] *N*¹,*N*¹-dietiletano-1,2-diamina (0,50 g, 4,0 mmol) y bicarbonato de sodio (86 mmol) se disolvieron en DCM (12,0 ml) bajo argón. Se añadió tiofosgeno (17,0 mmol) gota a gota y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la capa de agua se extrajo con DCM (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 20 ml) y se concentraron hasta un volumen de 5 ml para dar *N,N*-dietilo-2-isotiocianatoetano-1-amina que se usó sin purificación adicional.

[1212] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida fue preparado análogamente al Ejemplo 23 usando *N,N*-dietilo-2-isotiocianatoetano-1-amina, 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo y 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O$. 437,9 (M+1).

Ejemplo 376: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1213]

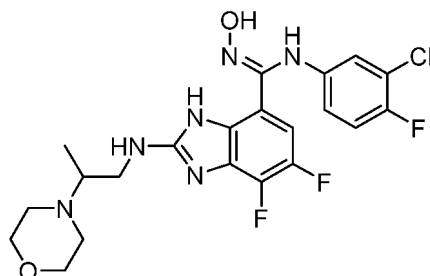


[1214] Ejemplo 376 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 375 usando 2-(pirrolidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar

de N¹,N¹-dietiletano-1,2-diamina. C₂₀H₂₁ClF₂N₆O. 435,8 (M+1).

Ejemplo 377: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinopropilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

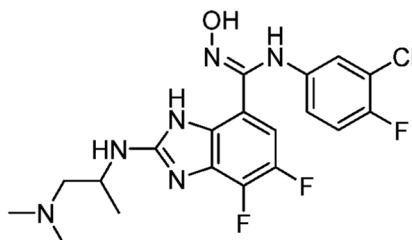
[1215]



[1216] El Ejemplo 377 se preparó de manera análoga al Ejemplo 32 usando 2-morfolinopropano-1-amina. C₂₁H₂₂ClF₃N₆O₂. 483,9 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (td, J = 9,1,2,4 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,72 (s, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,37 (s, 4H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 378: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-(dimetilamino)propano-2-ilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

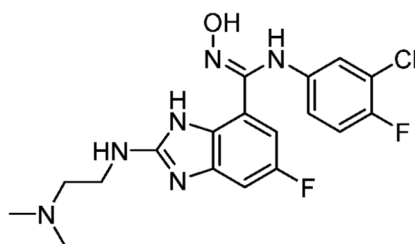
[1217]



[1218] El Ejemplo 378 se hizo de forma análoga al Ejemplo 23 usando N¹,N¹-dimetilpropano-1,2-diamina. C₁₉H₂₀ClF₃N₆O. 441,8 (M+1).

Ejemplo 379: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1219]

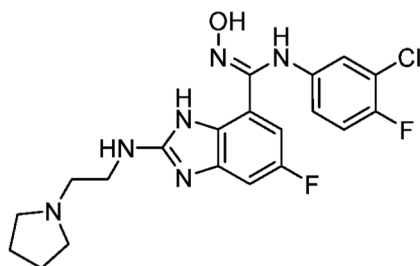


[1220] El Ejemplo 379 se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando 2,3-diamino-5-fluorobenzoato de metilo y 2-isotiocianato-N,N-dimetiletano-1-amina. C₁₈H₁₉ClF₂N₆O. 409,8 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,19 (dd, J = 8,1,2,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,69 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,46 (dd, J = 12,2, 6,4 Hz, 3H), 2,99 (s, 6H).

Ejemplo 380: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-

benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

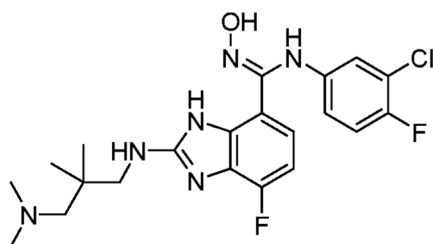
[1221]



[1222] El Ejemplo 380 se preparó de manera análoga al Ejemplo 375 usando 1-(2-isotiocianatoetilo)pirrolidina. $C_{20}H_{21}ClF_2N_6O$. 435,8 (M+1).

Ejemplo 381: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

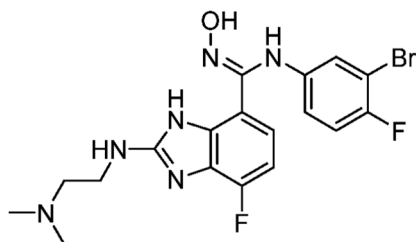
[1223]



[1224] El Ejemplo 381 se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo y 3-isotiocianato-*N,N*,2,2-tetrametilpropano-1-amina $C_{21}H_{25}ClF_2N_6O$. 451,9 (M+1). (hecho de *N'*,*N'*,2,2-tetrametilpropano-1,3-diamina).

Ejemplo 382: *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

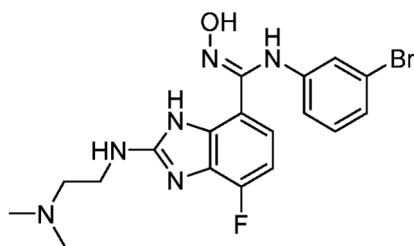
[1225]



[1226] El Ejemplo 382 se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo, 2-isotiocianato-*N,N*-dimetiletano-1-amina y 3-bromo-4-fluoroanilina. $C_{18}H_{19}BrF_2N_6O$. 454,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,41 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 4,4$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,9, 8,7$ Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 3,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,01 (s, 6H).

Ejemplo 383: *N*-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

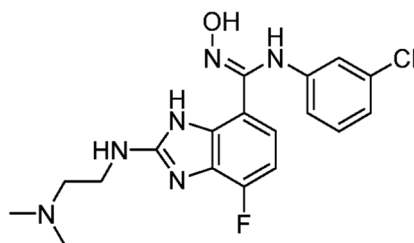
[1227]



[1228] El Ejemplo 383 se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo, 2-isotiocianato-N,N-dimetiletano-1-amina y 3-bromoanilina. $C_{18}H_{20}BrFN_6O$. 436,3 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, Metanold4) δ 7,33 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,01 (s, 6H).

Ejemplo 384: *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

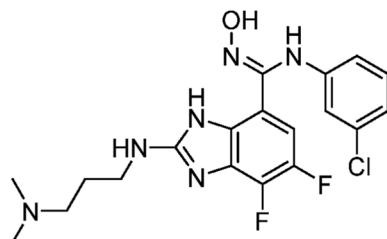
[1229]



[1230] Ejemplo 384 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 23 usando metilo 2,3-diamino-4-fluorobenzoato, 2-isotiocianato-N,N-dimetiletano-1-amina y 3-cloroanilina. $C_{18}H_{20}ClFN_6O$. 391,8 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,39 (dd, $J = 8,7, 4,4$ Hz, 1H), 7,22 - 7,01 (m, 5H), 6,94 (dq, $J = 7,1, 2, 3$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H), 3,00 (s, 6H).

Ejemplo 385: *N*-(3-clorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

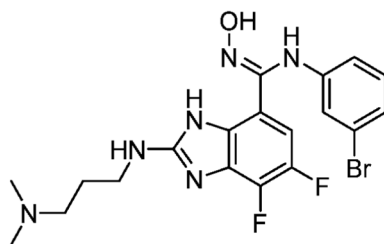
[1231]



[1232] El Ejemplo 385 se preparó de manera análoga al Ejemplo 32 usando 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo, N1,N1-dimetilpropano-1,3-diamina y 3-cloroanilina. $C_{19}H_{21}ClF_2N_6O$. 423,9 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,05 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 3H), 6,52 (dt, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,09 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 6H), 1,94 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 386: *N*-(3-bromofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

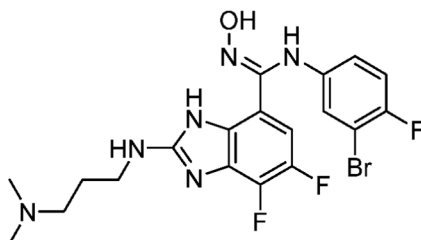
[1233]



[1234] El Ejemplo 386 se preparó de manera análoga al Ejemplo 32 usando 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo, N1,N1-dimetilpropano-1,3-diamina y 3-bromoanilina. $C_{19}H_{21}BrF_2N_6O$. 468,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 6,69 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,18-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 387: *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

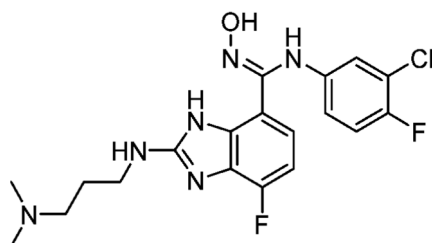
[1235]



[1236] El Ejemplo 387 se preparó de manera análoga al ejemplo 32 usando 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo, N1,N1-dimetilpropano-1,3-diamina y 3-bromo-4-fluoroanilina. $C_{19}H_{20}BrF_3N_6O$. 486,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 2H).

Ejemplo 388: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

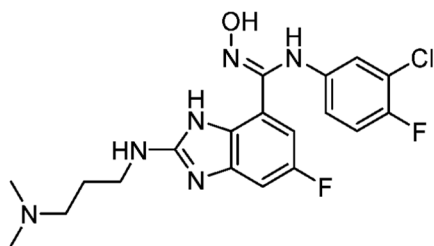
[1237]



[1238] El Ejemplo 388 se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando 2,3-diamino-4-fluorobenzoato de metilo y 3-isotiocianato-N,N-dimetilpropano-1-amina. $C_{19}H_{21}ClF_2N_6O$. 423,8 (M+1) 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,44 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 6,4, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,8, 8,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,17 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 389: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

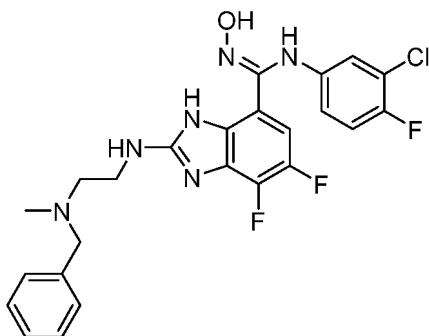
[1239]



[1240] El Ejemplo 389 se preparó de manera análoga al Ejemplo 23 usando 2,3-diamino-5-fluorobenzoato de metilo, 3-isotiocianato-N,N-dimetilpropano-1-amina y 3-cloro-4-fluoroanilina. $C_{19}H_{21}ClF_2N_6O$. 423,8 (M+1).

Ejemplo 390: 2-((2-(bencilo(metilo)amino)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

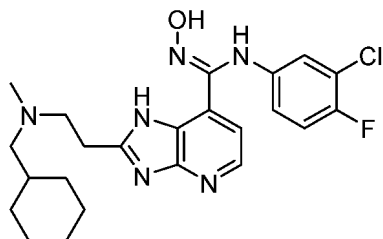
[1241]



[1242] El Ejemplo 390 se hizo de forma análoga al Ejemplo 32 usando N'-bencilo-N'-metiletano-1,2-diamina $C_{24}H_{22}ClF_3N_6O$. 503,9 (M+1).

Ejemplo 391: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((ciclohexilmetilo)(metilo)amino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

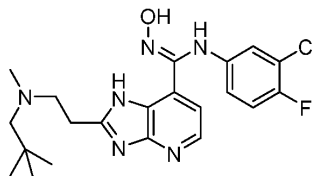
[1243]



[1244] El Ejemplo 391 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-carboxamida y 1-ciclohexilo-N-metilmetamina. $C_{23}H_{28}ClFN_6O$. 459,9 (M+1).

Ejemplo 392: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilo(neopentilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

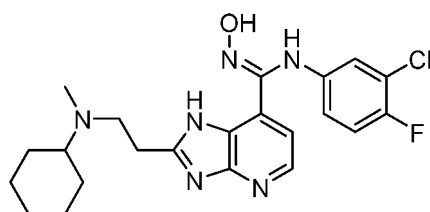
[1245]



[1246] El Ejemplo 392 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando clorhidrato de N, 2,2-trimetilpropano-1-amina. $C_{21}H_{26}ClFN_6O$. 434,1 (M+1).

Ejemplo 393: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(ciclohexilo(metilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

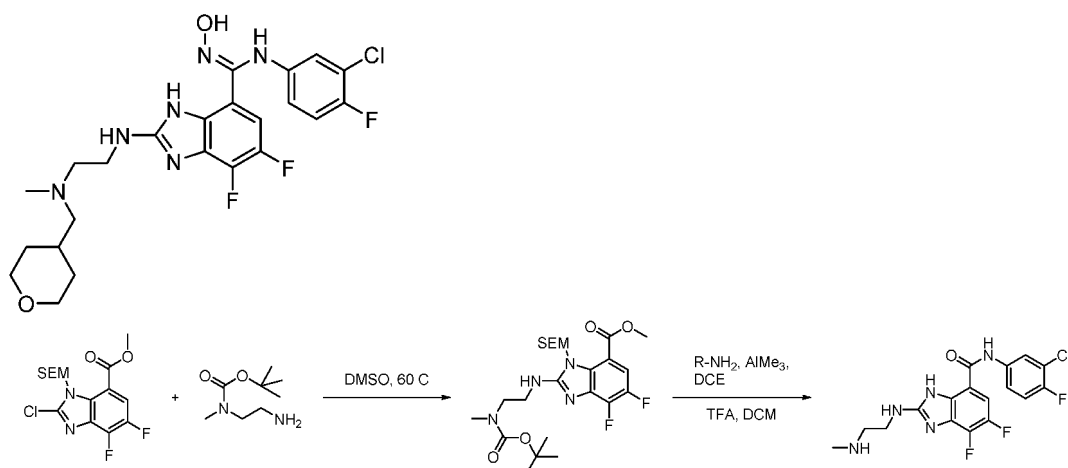
[1247]



[1248] El Ejemplo 393 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando N-metilciclohexanamina. $C_{22}H_{26}ClFN_6O$. 445,9 (M+1).

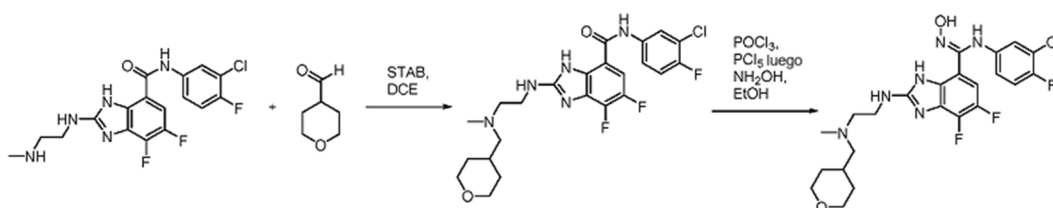
Ejemplo 394: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilo((tetrahydro-2*H*-pirano-4-ilo)metilo)amino)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1249]



[1250] 2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (1,39 g, 4,0 mmol) y carbamato de terc-butilo (2-aminoetilo)(metilo) (6,0 mmol) se disolvieron en DMSO (5,0 ml) y se calentaron durante la noche a 60°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua (3 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (5 x 3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar metilo 2-((2-((*tert*-butoxicarbonilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato.

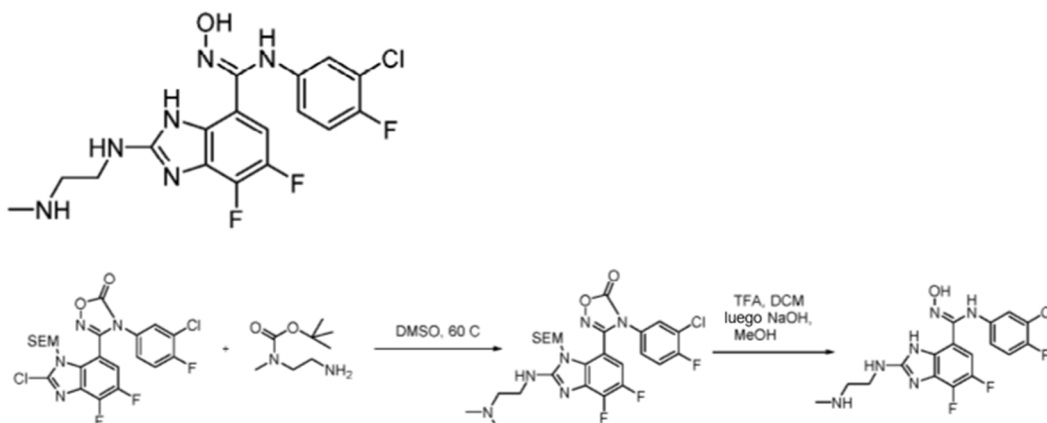
[1251] 2-((2-((*tert*-butoxicarbonilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo (1,14 g, 2,0 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (9,0 mmol) se disolvieron en DCE (15,0 mL) bajo una atmósfera inerte. Se añadió trietilaluminio (9,0 mmol, 4,430 ml) a 0°C y se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente y se agitar durante la noche. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 8 ml) y se concentraron hasta sequedad. El crudo se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió TFA (4 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida.



[1252] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (0,053 g, 0,132 mmol) y tetrahidro-2H-pirano-4-carbaldehído (0,126 mmol) se disolvieron en DCE (2,0 ml) en condiciones inertes. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (STAB) (0,176 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua (3 ml) y luego se extrajo con DCM (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para dar *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida, que luego se convirtió en *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida usando la formación de hidroximidina condiciones descritas en este documento. C₂₃H₂₆ClF₃N₆O₂. 512,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,45 (s, 1H), 6,95 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,4,4,9 Hz, 2H), 6,66 - 6,60 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,75 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,14 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,71 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 395: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1253]

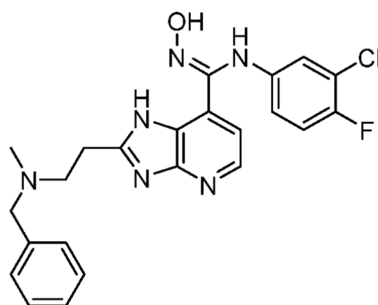


[1254] 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,03 g, 0,0565 mmol) y *terc*-butilo (2-aminoetilo)(metilo)carbamato (0,0847 mmol) se disolvieron en DMS (0,6 ml) y se calentaron durante la noche a 60°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 X 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y se concentraron para dar *terc*-butilo (2-((7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)etilo)(metilo)carbamato que se utilizó sin purificación adicional.

[1255] *Terc*-butilo (2-((7-(4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)etilo)(metilo)carbamato (0,057 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse a sequedad. El residuo se disolvió luego en MeOH (2,0 ml) y se añadió 1 M NaOH (0,5 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó por RP HPLC a *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida. C₁₇H₁₆ClF₃N₆O. 413,8 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 6,98 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,42 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 5,3 Hz, 3H).

Ejemplo 396: 2-(2-(bencilo(metilo)amino)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

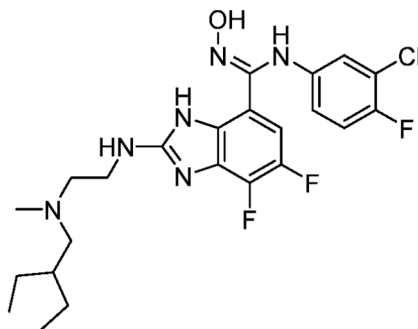
[1256]



[1257] El Ejemplo 396 se realizó de forma análoga al ejemplo 184 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida y N-metilo-1-fenilmetanamina. $C_{23}H_{22}ClFN_6O$. 454,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 6,4, 3,3 Hz, 2H), 7,50 (dt, J = 4,5, 2,9 Hz, 3H), 7,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 397: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2-etilbutilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

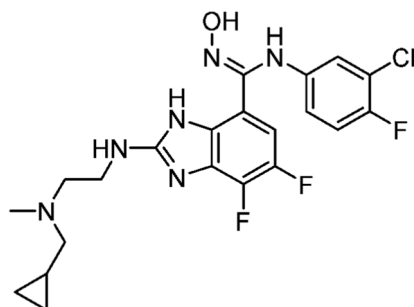
[1258]



[1259] El Ejemplo 397 se preparó de manera análoga al ejemplo 395 usando 2-etilbutanal para la aminación reductora. $C_{23}H_{28}ClF_3N_6O$. 498,1 (M+1).

Ejemplo 398: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((ciclopropilmetilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1260]



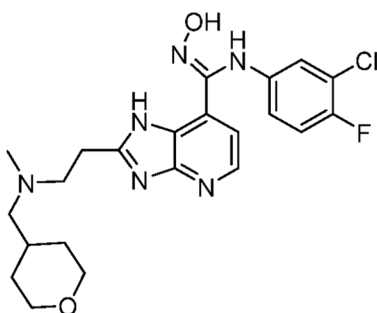
[1261] El Ejemplo 398 se preparó de manera análoga al ejemplo 394 usando ciclopropanocarbaldéido para la aminación reductora. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O$. 468,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 6,95 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,66 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,8 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,16 (ddd, J = 7,7, 4,7, 2,9 Hz, 1H), 0,71 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 0,40 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 2H).

Ejemplo 399: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilo((tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)metilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[1262]

5

10



15

[1263] Ejemplo 399 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 184 usando N-metilo-1-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)metanamina. $C_{22}H_{26}ClFN_6O_2$. 461,9 (M+1).

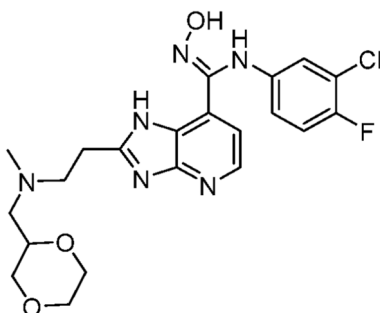
20

Ejemplo 400: 2-(2-(((1,4-dioxan-2-ilo)metilo)(metilo)amino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

25

[1264]

30



35

[1265] El Ejemplo 400 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando 1-(1,4-dioxan-2-ilo)-N-clorhidrato de metilmetanamina. $C_{21}H_{24}ClFN_6O_3$. 463,9 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,83 - 3,20 (m, 13H), 2,89 (s, 3H).

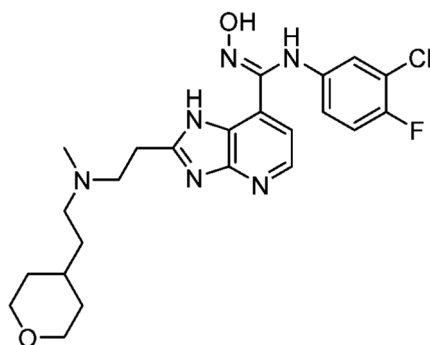
40

Ejemplo 401: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilo(2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)etilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

45

[1266]

50



55

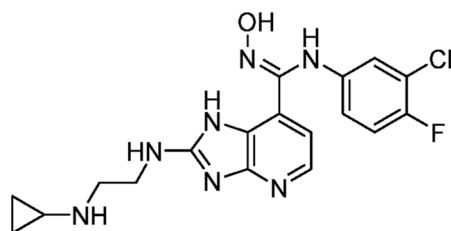
[1267] El Ejemplo 401 se preparó de manera análoga al Ejemplo 184 usando N-metilo-2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)etano-1-amina. $C_{23}H_{28}ClFN_6O_2$. 476,0 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 11,2, 4,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 4H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,59 (dd, J = 15,6, 10,5 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 11,8 Hz, 2H).

60

Ejemplo 402: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilamino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

65

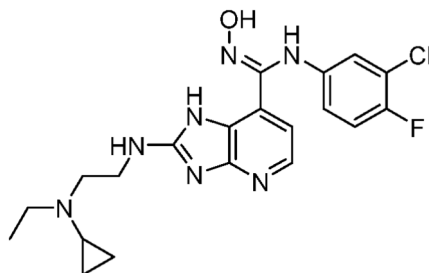
[1268]



[1269] El Ejemplo 402 se realizó de forma análoga al Ejemplo 395 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y *terc*-butilo (2-aminoetilo) (ciclopropilo)carbamato. $C_{18}H_{19}ClFN_7O$. 404,8 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,97 (s, 3H), 7,99 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 0,87 - 0,75 (m, 4H).

Ejemplo 403: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(etilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

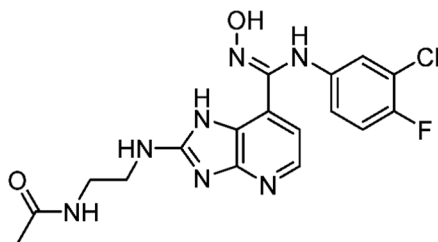
[1270]



[1271] El Ejemplo 403 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*¹-ciclopropilo-*N*¹-etiletano-1,2-diamina. $C_{20}H_{23}ClFN_7O$. 432,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,00 - 0,78 (m, 4H).

Ejemplo 404: *N*-(2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidóilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)amino)etilo)acetamida

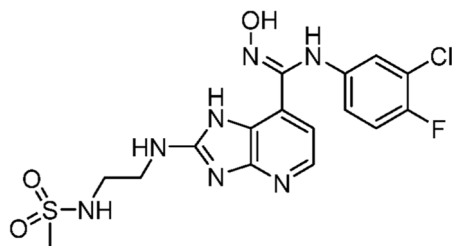
[1272]



[1273] El Ejemplo 404 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(2-aminoetilo)acetamida. $C_{17}H_{17}ClFN_7O_2$. 406,3 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,63 - 6,55 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,82 (s, 3H).

Ejemplo 405: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

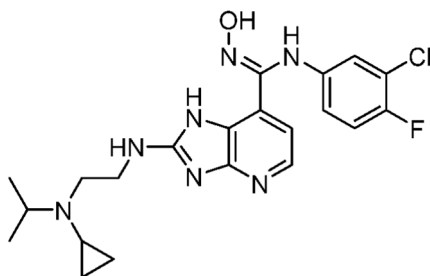
[1274]



[1275] El Ejemplo 405 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(2-aminoetilo)metanosulfonamida. $C_{16}H_{17}ClFN_7O_3S$. 442,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,59 (dt, $J = 8,9, 3,4$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H).

Ejemplo 406: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(isopropilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

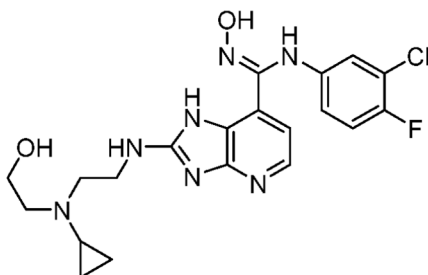
[1276]



[1277] El Ejemplo 406 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando N^1 -ciclopropilo- N^1 -isopropiletano-1,2-diamina. $C_{21}H_{25}ClFN_7O$. 446,4 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,01 (s, 2H), 0,89 (s, 2H).

Ejemplo 407: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(2-hidroxietilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

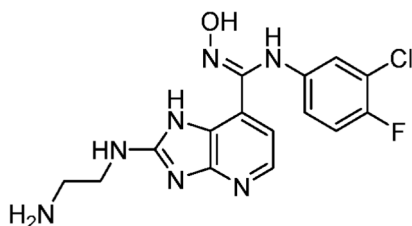
[1278]



[1279] El Ejemplo 407 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando 2-((2-aminoetilo)(ciclopropilo)amino)etano-1-ol diclorhidrato y base de Hunig. $C_{20}H_{23}ClFN_7O_2$. 448,2 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,67 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 2,98 (dt, $J = 7,3, 3,5$ Hz, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 408: 2-((2-aminoetilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

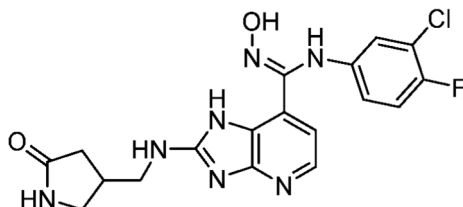
[1280]



[1281] El Ejemplo 408 se preparó de forma análoga al Ejemplo 402 usando carbamato de *terc*-butilo (2-aminoetilo). $C_{15}H_{15}ClFN_7O$. 364,9 (M+1).

Ejemplo 409: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((5-oxopirrolidina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

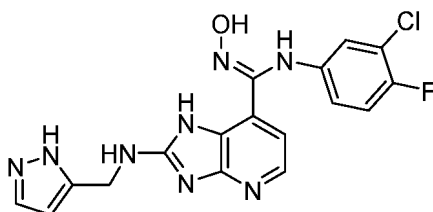
[1282]



[1283] El Ejemplo 409 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando 4-(aminometilo)pirrolidina-2-ona. $C_{18}H_{17}ClFN_7O_2$. 418,4 (M+1).

Ejemplo 410: 2-(((1*H*-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

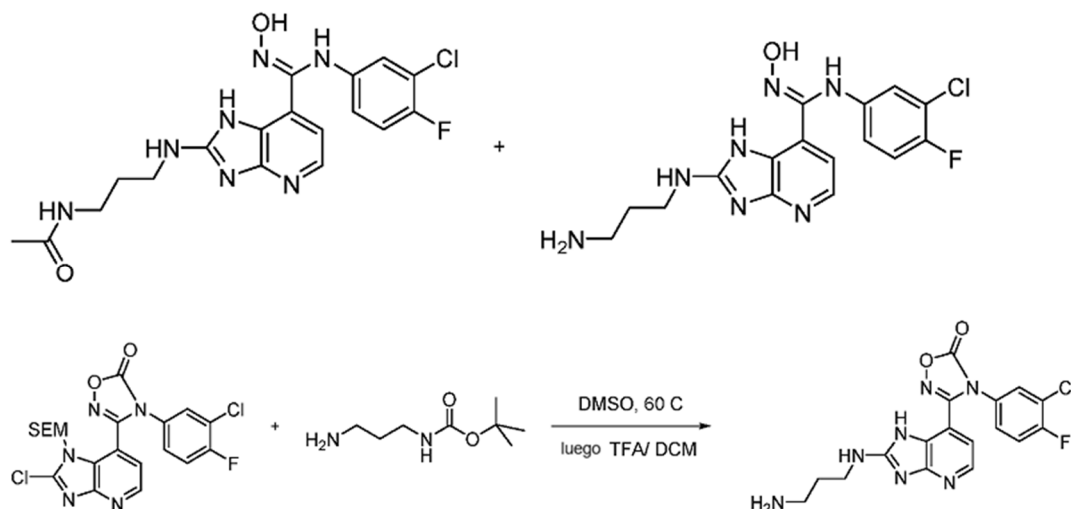
[1284]



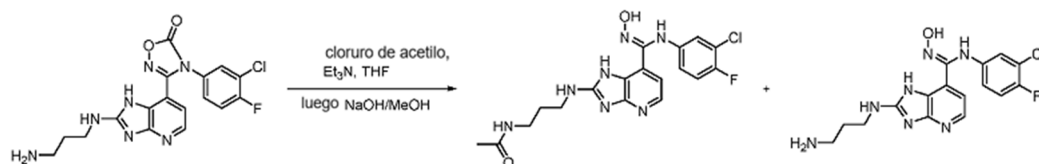
[1285] El Ejemplo 410 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando (1*H*-pirazol-5-ilo)metanamina. $C_{17}H_{14}ClFN_8O$. 401,1 (M+1).

Ejemplos 411 y 412: *N*-(3-(((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidatoil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)propilo)acetamida y 2-(((3-aminopropilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[1286]



[1287] 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,06 g, 0,121 mmol) y *terc*-butilo (3-aminopropilo)carbamato (0,181 mmol) se disolvieron en DMSO (2,80 mL) y se calentó durante la noche a 60°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 5 ml) y se concentraron. El crudo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarse a sequedad para dar 3-((3-aminopropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.



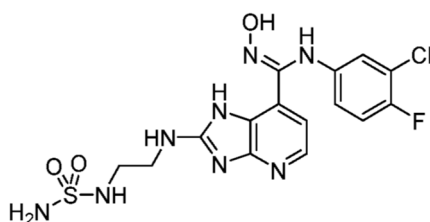
[1288] 3-((3-aminopropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,015 g, 0,0317 mmol) se disolvió en THF (1,0 mL) y se añadió trietilamina (0,186 mmol). Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,0557 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse a sequedad. El residuo se disolvió en THF (0,4 ml), MeOH (0,4 ml) y 1 M NaOH (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y se purificó por RP HPLC para dar dos productos: *N*-(3-((3-aminopropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)amino)propilo)acetamida (2,8 mg, 18%) y 2-((3-aminopropilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida.

[1289] *N*-(3-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)amino)propilo)acetamida: C₁₈H₁₉ClFN₇O₂. 420,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,67 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

[1290] 2-((3-aminopropilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida: C₁₆H₁₇ClFN₇O. 378,3 (M+1). 1HRMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 3H), 6,68 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,8 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 413: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(sulfamoilamino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

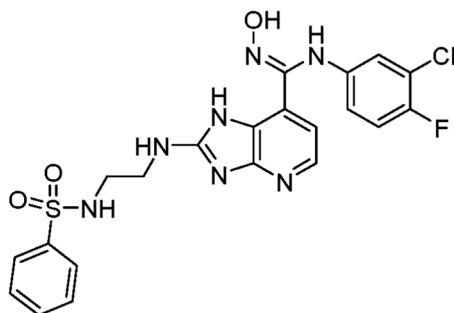
[1291]



[1292] El Ejemplo 413 se preparó de manera análoga al ejemplo 411 usando 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, sulfamida y piridina. $C_{15}H_{16}ClFN_8O_3S$. 443,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 3H), 6,67 (ddd, J = 8,8, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,73 (td, J = 6,1, 5,6, 0,9 Hz, 3H), 1,87 (ddt, J = 6,6, 4,6, 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 414: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(fenilsulfonamido)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

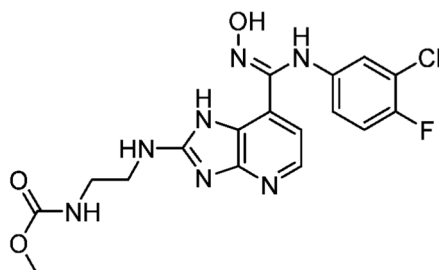
[1293]



[1294] El Ejemplo 414 se realizó de forma análoga al ejemplo 411 usando 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, cloruro de bencenosulfonilo y trietilamina. $C_{21}H_{19}ClFN_7O_3S$. 504,1 (M+1).

Ejemplo 415: metilo 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidato)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)amino)etilo)carbamato

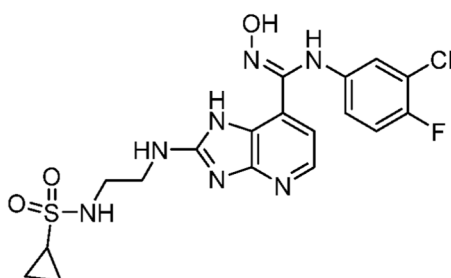
[1295]



[1296] El Ejemplo 415 se realizó de forma análoga al ejemplo 411 usando 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, cloroformiato de metilo y trietilamina. $C_{17}H_{17}ClFN_7O_3$. 422,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 3,9 Hz, 5H), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 416: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[1297]

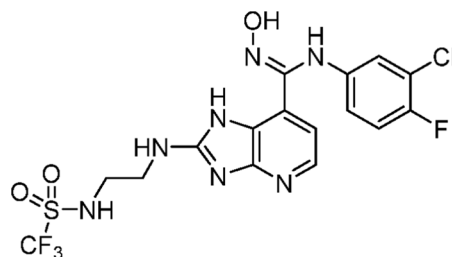


[1298] El Ejemplo 416 se preparó de forma análoga al ejemplo 411 usando 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-

b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, cloruro de ciclopropanosulfonilo y trietilamina. $C_{18}H_{19}ClFN_7O_3S$. 468,9 (M+1). 1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,84 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,67 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 6,5, 5,3 Hz, 2H), 3,42 (dd, J = 6,6, 5,3 Hz, 2H), 2,56 (ddd, J = 7,9, 5,5, 2,9 Hz, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 4H).

Ejemplo 417: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-((trifluorometilo)sulfonamido)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

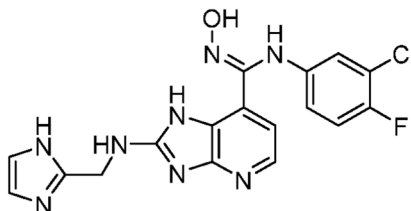
[1299]



[1300] El Ejemplo 417 se preparó de manera análoga al Ejemplo 411 usando 3-(2-((2-aminoetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona, cloruro de trifluorometanosulfonilo y trietilamina. $C_{16}H_{14}ClF_4N_7O_3S$. 496,3 (M+1).

Ejemplo 418: 2-(((1*H*-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

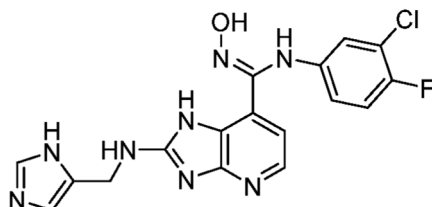
[1301]



[1302] El Ejemplo 418 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando diclorhidrato de (1*H*-imidazol-2-ilo)metanamina y Hunig's base. $C_{17}H_{14}ClFN_8O$. 401,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 6,60 - 6,53 (m, 1H), 4,92 (s, 2H).

Ejemplo 419: 2-(((1*H*-imidazol-5-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

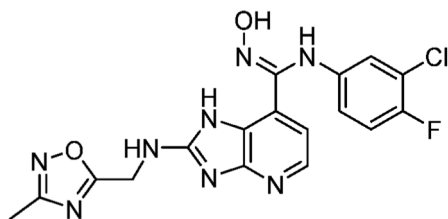
[1303]



[1304] El Ejemplo 419 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando (1*H*-imidazol-5-ilo)diclorhidrato de metanamina y la base de Hunig. $C_{17}H_{14}ClFN_8O$. 401,2 (M+1).

Ejemplo 420: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

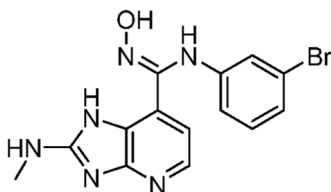
[1305]



[1306] El Ejemplo 420 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando (3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)metanamina. $C_{17}H_{14}ClFN_8O_2$. 417,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,50 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 421: N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

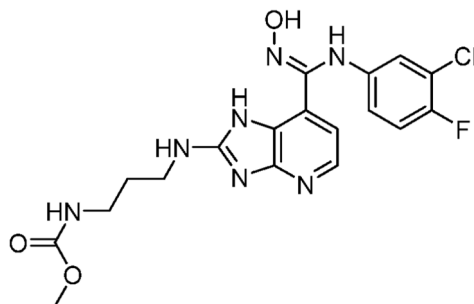
[1307]



[1308] El Ejemplo 421 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando 4-(3-bromofenilo)-3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y metilamina (2,0 M en MeOH). $C_{14}H_{13}BrN_6O$. 361,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 3H), 6,57 (dt, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

Ejemplo 422: metilo (3-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)amino)propilo)carbamato

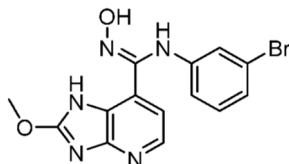
[1309]



[1310] El Ejemplo 422 se preparó de manera análoga al Ejemplo 411 usando 3-(2-((3-aminopropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, cloroformiato de metilo y trietilamina. $C_{18}H_{19}ClFN_7O_3$. 436,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,44 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 423: N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-2-metoxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

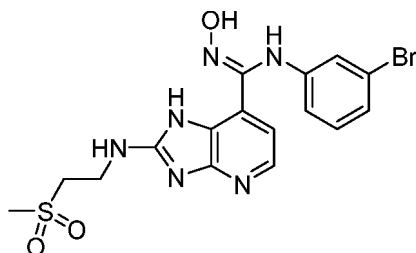
[1311]



[1312] El Ejemplo 423 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 utilizando 4-(3-bromofenilo)-3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona e hidruro de sodio en MeOH para generar metóxido de sodio *in situ*. $C_{14}H_{12}BrN_5O_2$. 362,0 (M+1).

5 **Ejemplo 424:** *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

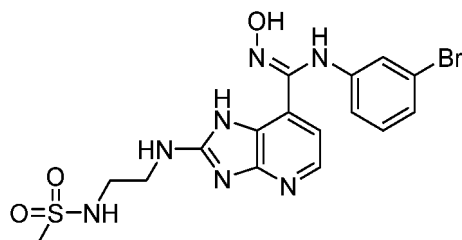
[1313]



20 [1314] El Ejemplo 424 se hizo de forma análoga al Ejemplo 402 usando 4-(3-bromofenilo)-3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, 2-(metilsulfonilo)etano-1-amina clorhidrato y la base de Hunig. $C_{16}H_{17}BrN_6O_3S$. 453,2 (M+1).

25 **Ejemplo 425:** *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

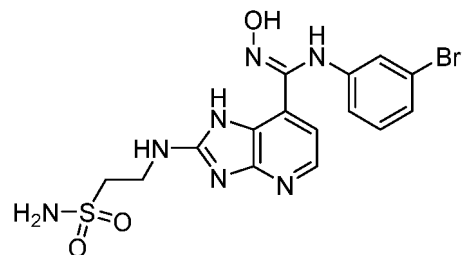
[1315]



40 [1316] El Ejemplo 425 se realizó de manera análoga al ejemplo 424 usando *N*-(2-aminoetilo)metanosulfonamida. $C_{16}H_{18}BrN_7O_3S$. 468,2 (M+1).

45 **Ejemplo 426:** *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoyletil)amino)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

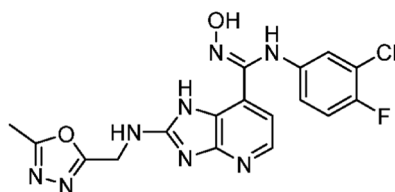
[1317]



55 [1318] Ejemplo El 426 se preparó de manera análoga al Ejemplo 424 usando 4-(3-bromofenilo)-3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-aminoetano-1-sulfonamida. $C_{15}H_{16}BrN_7O_3S$. 454,2 (M+1).

60 **Ejemplo 427:** *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

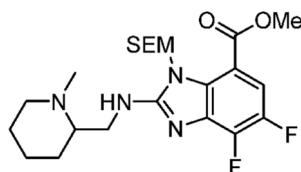
[1319]



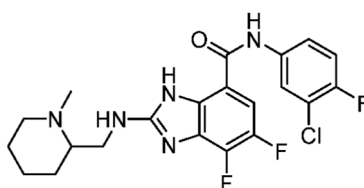
[1320] El Ejemplo 427 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando (5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)metanamina oxalato y base de Hunig. $C_{17}H_{14}ClFN_8O_2$. 417,2 (M+1).

Ejemplo 428: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

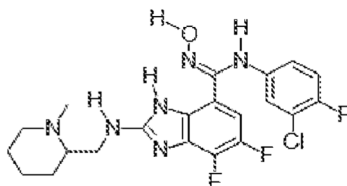
[1321]



[1322] 4,5-difluoro-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de forma análoga al Ejemplo 39 usando (1-metilpiperidina-2-ilo)metanamina en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de metilo 4,5-difluoro-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. $C_{22}H_{34}F_2N_4O_3Si$. 469,2 (M+1).



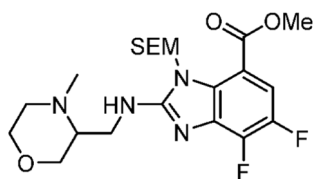
[1323] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se realizó de forma análoga al Ejemplo 39 usando 4,5-difluoro-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{21}H_{21}ClF_3N_5O$. 452,2/454,1 (M+1).



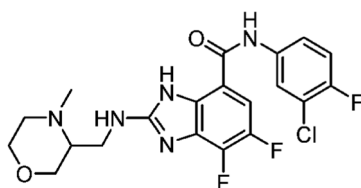
[1324] El Ejemplo 428 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O$, 467,2/469,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,78 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,65-1,40 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO) δ -75,02 (9F), -127,46 (1F), -150,44 (1F), -157,01 (1F).

Ejemplo 429: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

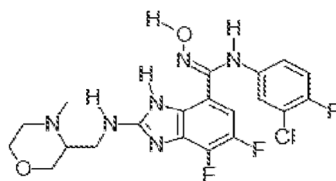
[1325]



[1326] El Ejemplo 429 se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando (4-metilmorfolina-3-ilo)metanamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de 4,5-difluoro-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_4Si$. 471,2 ($M+1$).



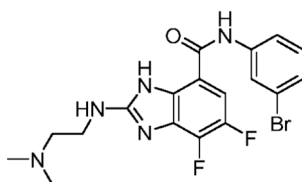
[1327] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando metilo 4,5-difluoro-2-(((4-metilmorfolino-3-ilo)metilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O_2$. 454,2/456,1 ($M+1$).



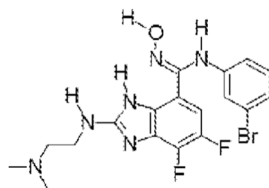
[1328] El Ejemplo 429 se realizó de forma análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O_2$, 469,1/471,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 4H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,34 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,98 (9F), -127,43 (1F), -150,47 (dd, J = 21,1, 12,8 Hz, 1F), -157,02 (1F).

Ejemplo 430: *N*-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1329]



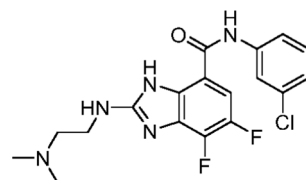
[1330] N-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de forma análoga al Ejemplo 39 usando 2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de metilo 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{18}H_{18}BrF_2N_5O$. 438,1/440,1 ($M+1$).



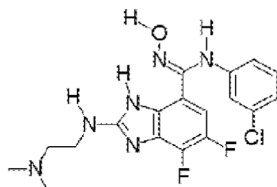
[1331] El Ejemplo 430 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando *N*-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{19}BrF_2N_6O$, 455,1/456,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,54 (dt, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,86 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO) δ -74,85 (9F), -150,52 (1F), -157,05 (1F).

Ejemplo 431: *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1332]



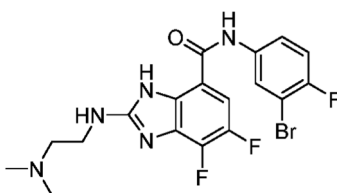
[1333] *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de metilo 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{18}H_{18}ClF_2N_5O$. 394,1/396,2 ($M+1$).



[1334] El Ejemplo 431 se preparó de manera análoga al Ejemplo 59 usando *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{19}ClF_2N_6O$, 409,1/411,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 - 6,72 (m, 3H), 6,54-6,46 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 2,86 (s, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,52, -150,61, -157,17.

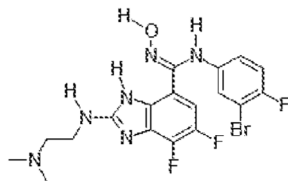
Ejemplo 432: *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1335]



[1336] *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando metilo 2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-

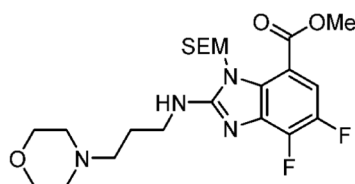
(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato y 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. La sal TFA de N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un blanco sólido. $C_{18}H_{17}BrF_3N_5O$. 456,1/458,1 (M+1).



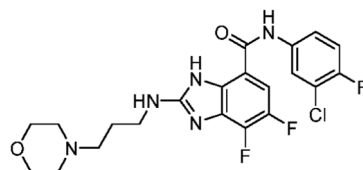
[1337] El Ejemplo 432 se realizó de forma análoga al Ejemplo 59 usando N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{18}BrF_3N_6O$, 471,2/474,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,8 a 7,1 (m, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).

Ejemplo 433: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

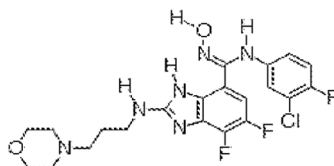
[1338]



[1339] 4,5-Difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando 3-morfolinopropano-1-amina en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de metilo 4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo $C_{22}H_{34}F_2N_4O_4Si$. 485,1 (M+1).



[1340] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((3-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{21}H_{21}ClF_3N_5O_2$. 468,2/470,1 (M+1).

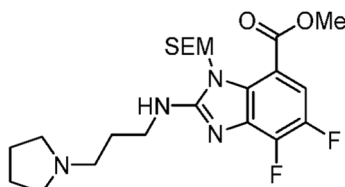


[1341] El Ejemplo 433 se preparó de manera análoga al Ejemplo 432 usando N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida fue aislado como un

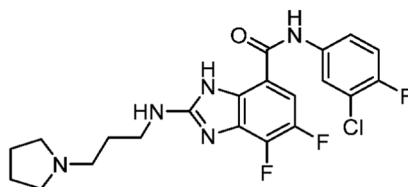
sólido blanquecino. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O_2$, 483,1/485,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,54 (dq, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 434: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

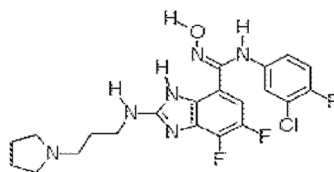
[1342]



[1343] 4,5-difluoro-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de forma análoga al Ejemplo 39 usando 3-(pirrolidina-1-ilo)propano-1-amina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de 4,5-difluoro-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{22}H_{34}F_2N_4O_3Si$. 469,2 ($M+1$).



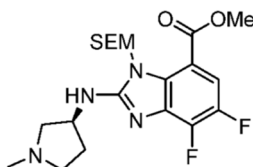
[1344] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando metilo 4,5-difluoro-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{21}H_{21}ClF_3N_5O$. 452,0/454,1 ($M+1$).



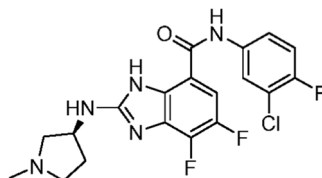
[1345] El Ejemplo 434 se preparó de manera análoga al Ejemplo 432 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O$, 467,2/469,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,54 (ddd, $J = 9,0, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 3,55 - 3,34 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 1,93 (m, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO) δ -74,57, -127,43, -150,48, -157,56.

Ejemplo 435: 2-(((3*R*)-4-amino-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

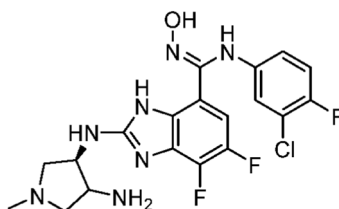
[1346]



[1347] (S)-4,5-difluoro-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se realizó de forma análoga al Ejemplo 39 usando (S)-1-metilpirrolidina-3-amina en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de metilo(S)-4,5-difluoro-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. C₂₁H₃₂F₂N₄O₃Si. 441,0 (M+1).



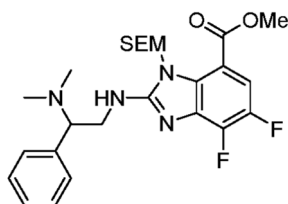
[1348] (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando (S)-4,5-difluoro-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal de TFA de (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. C₁₉H₁₇ClF₃N₅O. 424,1/426,1 (M+1).



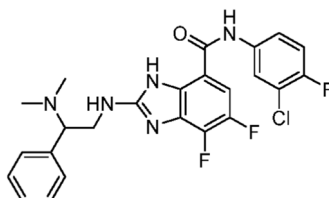
[1349] El Ejemplo 435 se hizo de manera análoga al Ejemplo 432 usando (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal de TFA de 2-(((3R)-4-amino-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino (15,8 mg, 67%). C₁₉H₁₉ClF₃N₇O, 454,1/456,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 12,2, 7,0 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,00 (dq, J = 8,3, 7,0 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 12,5, 8,1 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,58 (td, J = 11,2, 8,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO) δ -74,87, -127,5, -150,4, -156,9.

Ejemplo 436: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

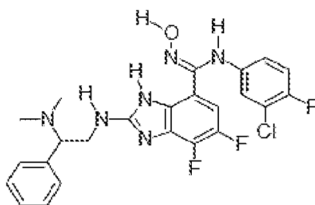
[1350]



[1351] 2-((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando N',N'-dimetilo-1-feniletano-1,2-diamina en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de metilo 2-((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. C₂₅H₃₄F₂N₄O₃Si. 505,1 (M+1).



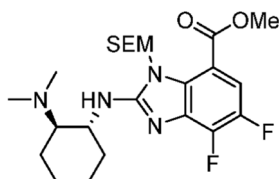
[1352] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida fue preparado análogamente al Ejemplo 39 usando 2-(((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-(((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. C₂₄H₂₁ClF₃N₅O. 488,1/490,1 (M+1).



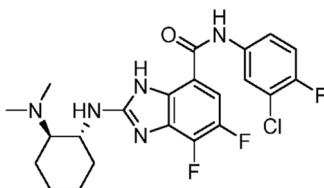
[1353] El Ejemplo 436 se preparó de manera análoga al Ejemplo 432 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₄H₂₂ClF₃N₆O, 503,1/505,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,53 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,74 (m, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,75 (s, 6H) ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,37 (9F), -127,54 (1F), -150,55 (1F), -156,90 (1F).

Ejemplo 437: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

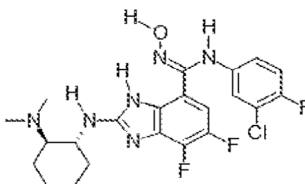
[1354]



[1355] 2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando (1*R*,2*R*)-*N'*,*N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de 2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. C₂₃H₃₆F₂N₄O₃Si. 483,2 (M+1).



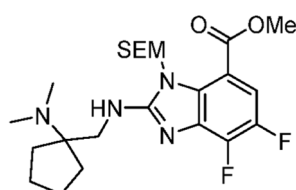
[1356] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-(((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal de TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. C₂₂H₂₃ClF₃N₅O. 466,2/468,1 (M+1).



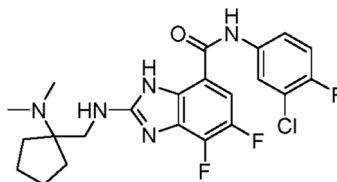
[1357] El Ejemplo 437 se realizó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{22}H_{24}ClF_3N_6O$, 481,2/483,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 12,3, 7,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (aplicación d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 1,83 (aplicación d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,70 (aplicación d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 1,63 -1,48 (m, 1H), 1,36 (dq, $J = 27,4, 13,2, 12,3$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,02 (9F), -127,56 (1F), -150,41 (1F), -156,89 (1F).

Ejemplo 438: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

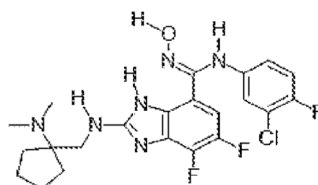
[1358]



[1359] 2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando 1-(aminometilo)-*N,N*-dimetilciclopentan-1-amina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de 2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{23}H_{36}F_2N_4O_3Si$ 483,2 ($M+1$).

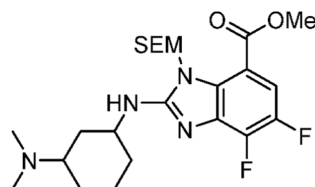


[1360] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida fue preparado análogamente al Ejemplo 39 usando metilo 2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de metilo 2-(((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{22}H_{23}ClF_3N_5O$. 466,2/468,1 ($M+1$).

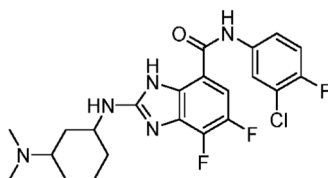


[1361] El Ejemplo 438 se realizó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal de TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{22}H_{24}ClF_3N_6O$, 481,2/483,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,15 - 7,1 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 12,2, 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 9,0, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,96 -1,79 (m, 4H), 1,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO) δ -74,89 (9F), -127,51 (1F), -150,42 (1F), -157,09 (1F).

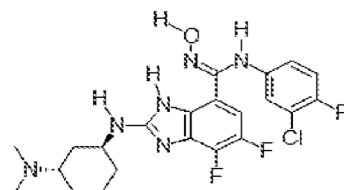
Ejemplo 439: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*, 3*S*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-

1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**[1362]**

[1363] 2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando metilo 2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato en su lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de metilo 2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. $C_{23}H_{36}F_2N_4O_3Si$ 483,1 (M+1).

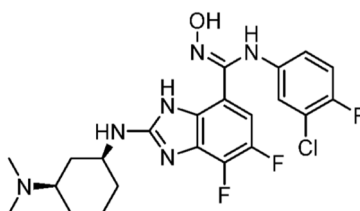


[1364] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de forma análoga a Ejemplo 39 usando metilo 2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{22}H_{23}ClF_3N_5O$. 466,2 (M+1).



[1365] El Ejemplo 439 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. Los dos diastereómeros se separaron por HPLC de fase inversa y la sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*, 3*S*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. ($C_{22}H_{24}ClF_3N_6O$. 481,1/483,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,76 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,74 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 27,6, 11,7 Hz, 4H), 1,48-1,30 (m, 4H), 1,21 (d, J = 13,5 Hz, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,82, -127,48, -149,43, -156,88.

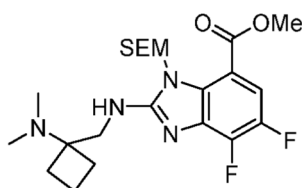
Ejemplo 440: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,3*R*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1366]

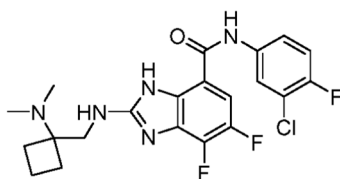
[1367] La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,3*R*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló de la secuencia descrita en El Ejemplo 439 como un sólido blanquecino. $C_{22}H_{24}ClF_3N_6O$. 481,1/483,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 12,0, 7,5$ Hz, 1H), 6,54 (dt, $J = 9,1, 3,5$ Hz, 1H), 5,06 (q, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,72 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,29 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,56 (m, 3H).

Ejemplo 441: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

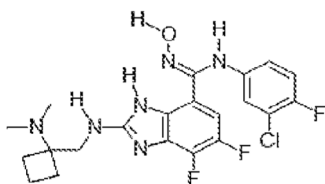
[1368]



[1369] 2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de forma análoga al Ejemplo 39 usando 1-(aminometilo)-*N,N*-dimetilciclobutan-1-amina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de metilo 2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. $C_{22}H_{34}F_2N_4O_3Si$. 469,2 ($M+1$).



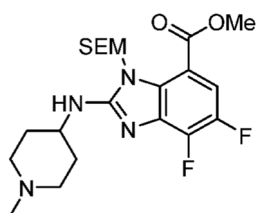
[1370] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida fue hecho análogamente al Ejemplo 39 usando metilo 2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{21}H_{21}ClF_3N_5O$. 452,2/545,1 ($M+1$).



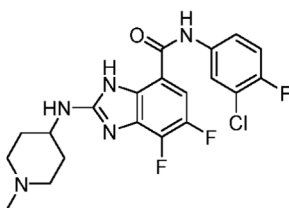
[1371] El Ejemplo 441 se realizó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O$. 467,2/469,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 12,2, 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,20 (s, 6H), 2,74 (dt, $J = 14,1, 10,0$ Hz, 2H), 2,12 -1,99 (m, 2H), 1,85 -1,70 (m, 2H) ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75,09, -127,43, -150,31, -156,83.

Ejemplo 442: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-7*V*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

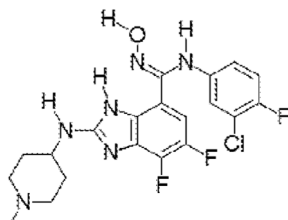
[1372]



[1373] 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando 1-metilpiperidina-4-amina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal de TFA de metilo 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 455,1 ($M+1$).



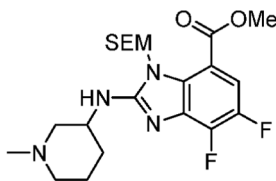
[1374] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando metilo 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló la sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida como un sólido blanco $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O$. 438,2/440,3 ($M+1$).



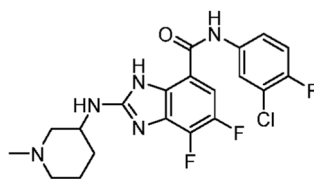
[1375] El Ejemplo 442 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$. 453,1/455,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,53 (ddd, $J = 8,9, 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 1H), 3,09 (q, $J = 11,6$ Hz, 4H), 2,80 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,17 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,64 (q, $J = 13,0, 11,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 443: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol 7-carboximidamida

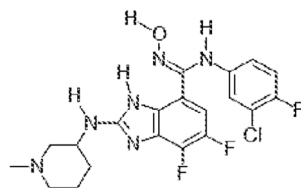
[1376]



[1377] 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó zole-7-carboxilato de forma análoga al Ejemplo 39 usando 1-metilpiperidina-3-amina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 455,2 ($M+1$).



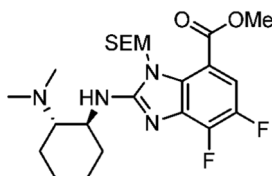
[1378] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando metilo 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló la sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida como un sólido blanco $C_{20}H_{19}ClF_3N_5O$. 438,2/440,1 (M+1).



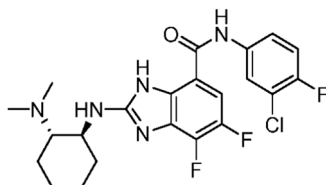
[1379] El Ejemplo 443 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{20}H_{20}ClF_3N_5O$. 453,2/455,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,06 -1,65 (m, 3H), 1,53 -1,38 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,95 (9F), -127,50 (1F), -150,55 (1F), -156,90 (1F).

Ejemplo 444: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*, 2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

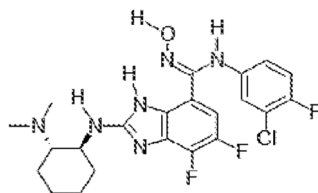
[1380]



[1381] 2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se hizo de forma análoga al Ejemplo 39 usando (1*S*,2*S*)-*N*1*C*,*N*1*C*-dimetilciclohexano-1,2-diamina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de 2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{23}H_{36}F_2N_4O_3Si$. 483,2/484,1 (M+1).



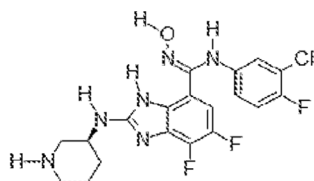
[1382] *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{22}H_{23}ClF_3N_5O$. 466,2/468,1 (M+1).



[1383] El Ejemplo 444 se preparó de manera análoga al Ejemplo 402 usando *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida en lugar de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxamida. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₄ClF₃N₆O. 481,2/483,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,92 a 10,67 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,33 (td, J = 11,6, 3,5 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,94 (aplicación d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,83 (aplicación d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,70 (aplicación d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,53 (aplicación dd, J = 13,6, 10,1 Hz, 1H), 1,37 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,01 (9F), -127,56 (1F), -150,41 (1F), -156,9 (d, J = 22,3 Hz, 1F).

Ejemplo 445: (S)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

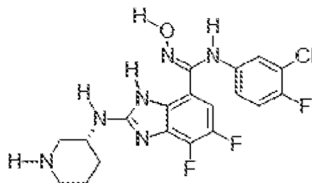
[1384]



[1385] El Ejemplo 445 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *tert*-butilo(*S*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal de TFA de (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₉H₁₈ClF₃N₆O. 439,2/441,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 8,69-8,50 (m, 3H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,47 (aplicación d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,21 (aplicación d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 - 1,63 (m, 1H), 1,57 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO) δ -74,92, -127,48, -150,57, -156,96.

Ejemplo 446: (R)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

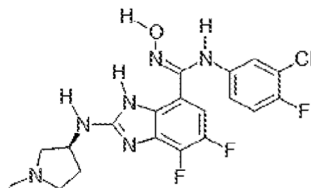
[1386]



[1387] El Ejemplo 446 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *tert*-butilo (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₉H₁₈ClF₃N₆O. 439,2/441,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,78 - 8,51 (m, 3H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 12,1, 6,8 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,47 (aplicación d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,21 (aplicación d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,00 (aplicación d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,88 (9F), -127,50 (1F), -150,58 (1F), -156,99 (1F).

Ejemplo 447: (S)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-2-((1-metilpírrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

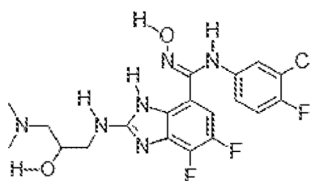
[1388]



[1389] El Ejemplo 447 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (S)-1-metilpirrolidina-3-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal de TFA de (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$, 439,2/441,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (br. s, 1H), 9,75 (br. s, 1H), 8,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (dt, J = 6,5, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,53 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,89 (aplicación dd, J = 9,0, 4,8 Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,90 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,77, -127,47, -150,47, -156,78.

Ejemplo 448: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-hidroxipropilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

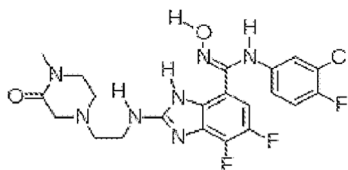
[1390]



[1391] El Ejemplo 448 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 1-amino-3-(dimetilamino)propano-2-ol en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-hidroxipropilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{19}H_{20}ClF_3N_6O_2$, 457,2/459,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (br. s, 1H), 9,38 (br. s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,11 (dq, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,47 (dt, J = 13,9, 5,5 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,16 (aplicación d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 12,9, 10,1 Hz, 1H), 2,81 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,02, -127,32, -149,66, -156,59.

Ejemplo 449: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

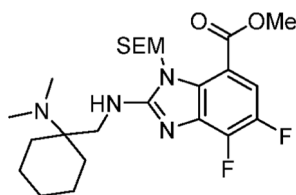
[1392]



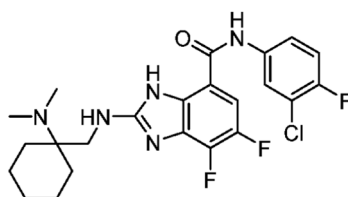
[1393] El Ejemplo 449 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 4-(2-aminoetilo)-1-metilpiperazina-2-ona en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{21}ClF_3N_7O$, 2,496,2/498,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (br. s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,14 (br. s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,89 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75,14, -127,23, -149,86, -156,94.

Ejemplo 450: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

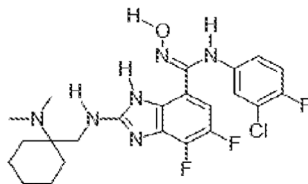
[1394]



[1395] 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de forma análoga al Ejemplo 39 usando 1-(aminometilo)-N,N-dimetilciclohexan-1-amina en lugar de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de 2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se aisló como un aceite amarillo. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 497,3 (M+1).



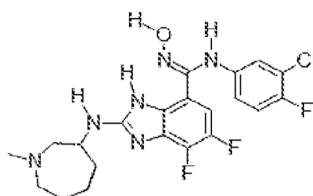
[1396] N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino) propyl)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo. N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se aisló como un sólido blanco. $C_{23}H_{25}ClF_3N_5O$. 480,2/482,1 (M+1).



[1397] La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (103 mg, 0,15 mmol, 1 equiv) se disolvió en EtOAc, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ se añadió y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadieron carbonato de potasio (148 mg, 01,05 mmol, 7 equiv.) y PCl_5 (95 mg, 0,46 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de concentrarse *al vacío*. Se añadió una solución de $TMSO-NH_2$ (0,185 ml, 1,5 mmol, 10 equiv.) En trifluoroetanol (1,5 ml) a 0°C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de concentrarse *al vacío*. Se añadió una solución de 2N HCl y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de diluir con DMF/ H_2O y purificación por HPLC de fase inversa. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{23}H_{26}ClF_3N_6O$. 495,2/497,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,49 (br. s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (br. s, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,74-1,43 (m, 7H), 1,20 (m, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) δ -75,00, -127,52, -150,3, -156,97.

Ejemplo 451: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilazepan-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

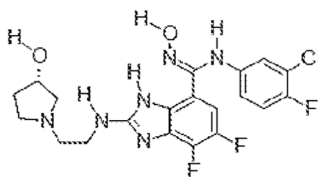
[1398]



[1399] El Ejemplo 451 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 1-metilazepan-3-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilazepan-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₂ClF₃N₆O, 467,2/469,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,68 (br. s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,97 -1,54 (m, 5H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,83, -127,52, -150,54, -156,65.

Ejemplo 452: (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

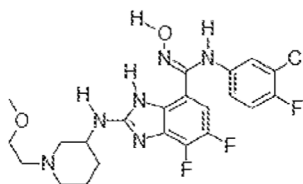
[1400]



[1401] El Ejemplo 452 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (S)-1-(2-aminoetilo)pirrolidina-3-ol en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₀ClF₃N₆O₂, 469,2/471,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 10,04 (br. s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,68 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO) δ -74,97, -127,34, -150,40, -156,84.

Ejemplo 453: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

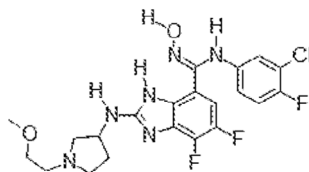
[1402]



[1403] El Ejemplo 453 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 1-(2-metoxietilo)piperidina-3-amina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₄ClF₃N₆O 2,497,2/499,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,63 (br. s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,67 (aplicación t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 3H), 1,48 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,0 (9F), -127,5 (1F), -150,6 (1F), -157,0 (1F).

Ejemplo 454: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1404]

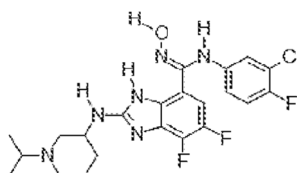


[1405] El Ejemplo 454 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-amina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₂ClF₃N₆O₂, 483,3/485,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,19, 8,72 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H). (D, J = 10,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (dt, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 6,53 (ddd,

J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,45 (m, 1H), 3,98 - 3,70 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 3H), 3,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,04 (9F), -127,36 (1F), -150,26 (1F), -156,63 (1F).

Ejemplo 455: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-isopropilpiperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

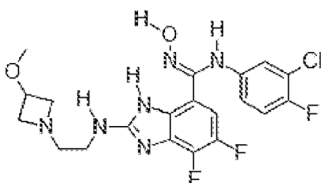
[1406]



[1407] El Ejemplo 455 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 1-isopropilpiperidina-3-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-isopropilpiperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$, 481,3/483,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,94 - 2,77 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,26 (t, J = 6,2 Hz, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,90 (9F), -127,52 (1F), -150,59 (1F), -157,02 (1F).

Ejemplo 456: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(3-metoxiacetidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

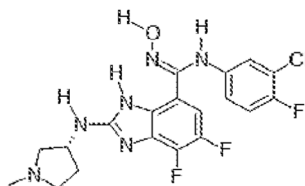
[1408]



[1409] El Ejemplo 456 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando 2-(3-metoxiacetidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(3-metoxiacetidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$, 469,2/471,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 9,94, 8,72 (s, 1H), 7,09 (br s, 1H). (T, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 3H), 4,03 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,03 (9F), -127,30 (1F), -150,32 (1F), -157,00 (1F).

Ejemplo 457: (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1410]

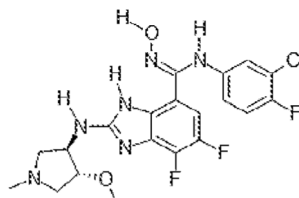


[1411] El Ejemplo 457 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (*R*)-1-metilpirrolidina-3-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$, 439,2/441,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,11 (br. s, 0,5H), 9,85 (br. s, 0,5H), 8,71 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,3 Hz, 0,5H), 7,15 - 7,01 (m, 1,5H), 6,93 (dt, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 12,2,

6,9 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,53 (m, 0,5H), 4,45 (m, 0,5H), 3,71 (m, 0,5H), 3,62 (m, 0,5H), 3,35 (m, 1H), 3,23 (m, 0,5H), 3,16 - 2,97 (m, 1,5H), 2,90 (d, J = 5,0 Hz, 1,5H), 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 1,5H), 2,56 (m, 0,5H), 2,31 (m, 0,5 H), 2,06 (m, 0,5 H), 1,91 (m, 0,5 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,00, -127,38, -150,33, -156,70.

Ejemplo 458: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3*R*,4*R*)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

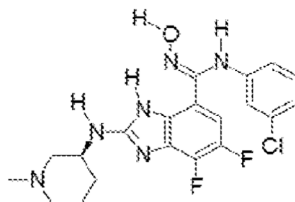
[1412]



[1413] El Ejemplo 458 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (3*R*,4*R*)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3*R*,4*R*)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₀ClF₃N₆O₂, 469,2/471,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,76 (s, 1H), 10,13 (br. s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (td, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,53 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,80, -127,49, -150,49, -157,01.

Ejemplo 459: (*S*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

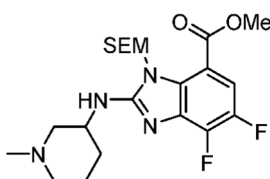
[1414]



[1415] El Ejemplo 459 se preparó de manera análoga al Ejemplo 460 usando (*S*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato. La sal TFA de (*S*^{*})-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₁ClF₂N₆O₄, 435,2/437,1 (M+1); 435,2/437,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,66 (br. s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (m, 1 H); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,63 (br. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,95, -150,50, -156,86.

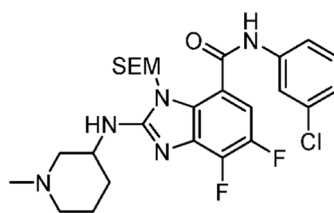
Ejemplo 460: (*R*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1416]

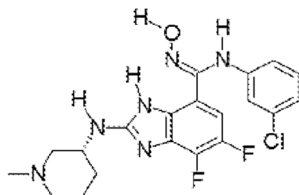


[1417] 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 1-metilpiperidina-3-amina en lugar de *N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina. La sal TFA de metilo 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-

(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato se aisló como un aceite amarillo amorfo. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 455,2 (M+1).



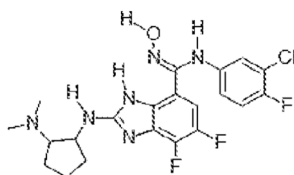
[1418] *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se preparó de manera análoga al Ejemplo 39 usando 4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo en lugar de 2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxilato de metilo y 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. *N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-16% de MeOH/CH₂Cl₂ w/ 0,5% de NEt₃) aislado como un sólido blanco. $C_{21}H_{32}F_2N_4O_3Si$. 455,2 (M+1). Cada enantiómero se aisló usando SFC quiral (AD-H, 15% de iPrOH, 60 ml/min, 100 bar). $C_{26}H_{34}ClF_2N_5O_2Si$. 550,3/552,1 (M+1).



[1419] (*R*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió. La desprotección de SEM se agitó durante la noche antes de concentrarse *al vacío*. El producto bruto se disolvió en EtOAc, solución acuosa saturada de NaHCO₃ se añadió y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los combinados orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadieron carbonato de potasio (106 mg, 0,76 mmol, 7 equiv.) y PCI₅ (68 mg, 0,33 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de concentrarse *al vacío*. Se añadió una solución de TMSONH₂ (0,132 ml, 1,1 mmol, 10 equiv.) en trifluoroetanol (1,5 ml) a 0°C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de concentrarse *al vacío*. Se añadió una solución de 2N HCl y la resultante mezcla se agitó durante 30 minutos antes de diluir con DMF/H₂O y purificación por HPLC de fase inversa. La sal TFA de (*R*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{20}H_{21}ClF_2N_5O$, 435,2/437,1 (M+1); 435,2/437,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,66 (br. s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,63 (br. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,95, -150,50, -156,86.

Ejemplo 461: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1420]

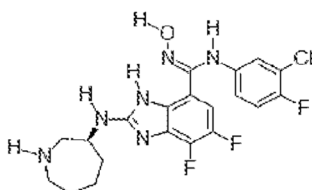


[1421] Ejemplo 461 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 333 usando N¹,N¹-dimetilciclopentane-1,2-diamina en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetil)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4, Se aisló 5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida como un

sólido blanquecino. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O$, 467,3/469,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 3H).

5 **Ejemplo 462: (S)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida**

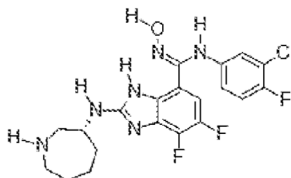
[1422]



[1423] El Ejemplo 462 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *tert*-butilo (S)-3-aminoazepano-1-carboxilato en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal de TFA de (S)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$, 453,3 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,77 (br. s, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 12,3, 6,9$ Hz, 1H), 6,58 - 6,51 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,54 (m, 5H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,9, -127,5, -150,5, -156,8.

Ejemplo 463: (R)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

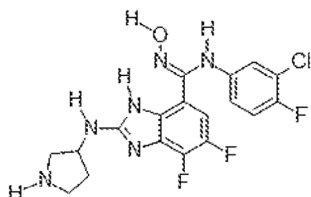
[1424]



[1425] El Ejemplo 463 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *tert*-butilo (R)-3-aminoazepano-1-carboxilato en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal de TFA de (R)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{20}H_{20}ClF_3N_6O$, 453,2/455,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,76 (br. s, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,54 (ddd, $J = 9,0, 4,1, 2,8$ Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,54 (m, 5H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,8, -127,5, -150,5, -156,8.

Ejemplo 464: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-3-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1426]

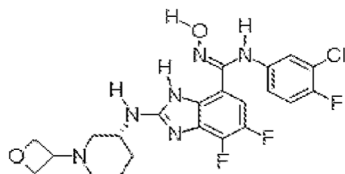


[1427] El Ejemplo 464 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 333 usando *tert*-butilo 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de metilo en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato se aisló la sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-3-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O$, 425,2/427,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,89, 8,79, 8,70 (s, 1H), 7,12 (br s,

1H). (Br s, 1H). - 7,05 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,94 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 74,9 (9F), -127,4 (1F), -150,44 (1F), -156,81 (1F).

Ejemplo 465: (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

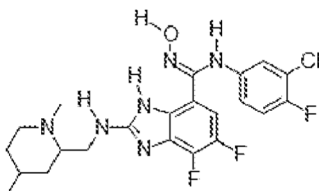
[1428]



[1429] El Ejemplo 465 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (*R*)-1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal de TFA de (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₂ClF₃N₆O₂, 495,3/497,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (s, 1H), 10,61 br. (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,54 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 2H), 2,1 - 1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,53 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,8 (9F), -127,3 (1F), -150,3 (1F), -156,7 (1F).

Ejemplo 466: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,4-dimetilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

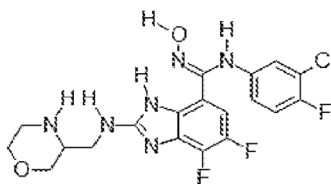
[1430]



[1431] El Ejemplo 466 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (1,4-dimetilpiperidina-2-ilo)metanamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,4-dimetilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₄ClF₃N₆O, 481,3/483,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,20 (br. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 12,2, 6,9 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,84 - 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,1, -127,4, -150,4, -157,0.

Ejemplo 467: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((morfolina-3-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1432]

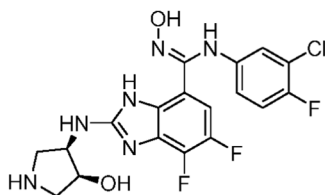


[1433] El Ejemplo 467 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *tert*-butilo 3-(aminometilo)morfolina-4-carboxilato en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-

hidroxi-2-((morfolina-3-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{19}H_{18}ClF_3N_6O_2$, 455,2/457,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,06 (br. s, 2H), 8,71 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,9 (9F), -127,2 (1F), -150,2 (1F), -156,4 (1F).

Ejemplo 468: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

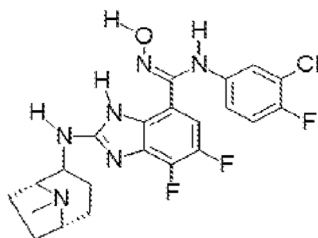
[1434]



[1435] El Ejemplo 468 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *tert*-butilo (3*R*,4*S*)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato en su lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{16}ClF_3N_6O_2$, 441,2/443,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (s, 1H), 9,18 (br. s, 1H), 8,81 (br. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 12,3, 6,8 Hz, 1H), 6,53 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 6,13 (br. s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,01 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,7 (9F), -127,4 (1F), -150,3 (1F), -156,8 (1F).

Ejemplo 469: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1*R*,5*R*)-8-metilo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

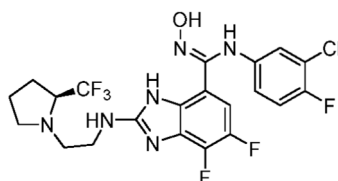
[1436]



[1437] El Ejemplo 469 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (1*R*,5*R*)-8-metilo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1*R*,5*R*)-8-metilo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{22}H_{22}ClF_3N_6O$, 479,3/481,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , mezcla 2:1 de diastereómeros) δ 10,82, 9,72 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (br s, 1H), (m, 2H), 6,90 (td, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 12,3, 7,0 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 8,9, 4,6, 3,1 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,05 - 3,70 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,9 Hz, '2H'), 2,63 (d, J = 4,8 Hz, '1H'), 2,23 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,54 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO) δ -75,02, Mayor: -127,83, -150,68, -156,90, Menor: -127,66, -150,46, -156,51.

Ejemplo 470: (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

[1438]

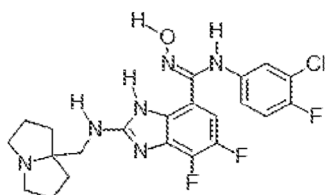


[1439] El Ejemplo 470 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (*S*)-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-

ilo)etano-1-amina en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₁₉ClF₆N₆O. 521,3/523,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,99, 8,82 (s, 1H), (br s, 1H). 7,95, 7,13 (br s, 1H). - 7,03 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,40 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,03 (dt, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 2,82 (dt, J = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*6) δ -75,31 (9F), -75,43 (d, J = 8,2 Hz, 3F), -126,82 (1F), -147,12 (1F), -155,04 (1F).

Ejemplo 471: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((hexahidro-1*H*-pirrolizina-7a-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida

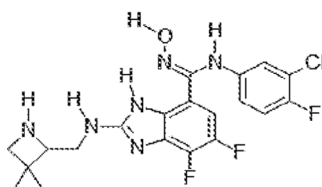
[1440]



[1441] El Ejemplo 471 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (tetrahydro-1*H*-pirrolizina-7a(5*H*)-ilo)metanamina en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((hexahidro-1*H*-pirrolizina-7a-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₂ClF₃N₆O. 479,4/481,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,75 (br. s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 12,2, 7,1 Hz, 1H), 6,50 (dq, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,69 (aplicación d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,46 (dq, J = 12,0, 6,1 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,14 - 1,96 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m, 4H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*6) δ -75,1 (9F), -127,3 (1F), -149,9 (dd, J = 22,6, 12,3 Hz, 1F), -156,8 (1F).

Ejemplo 472: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3,3-dimetilacetidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida

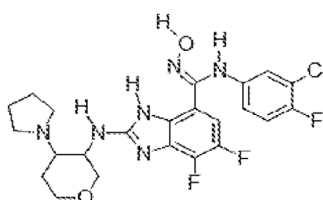
[1442]



[1443] El Ejemplo 472 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando *terc*-butilo 2-(aminometilo)-3,3-dimetilacetidina-1-carboxilato en lugar de *terc*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3,3-dimetilacetidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₀ClF₃N₆O. 453,2/455,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,80 (s, 1H), 8,97, 8,75 (br s, 1H). - 8,65 (m, 2H), 7,09 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,78 (m, 3H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,8 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,80 - 3,59 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*6) δ -75,0 (9F), -127,3 (1F), -150,3 (1F), -156,7 (d, J = 23,0 Hz, 1F).

Ejemplo 473: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((4-(pirrolidina-1-ilo)tetrahydro-2*H*-pirano-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida

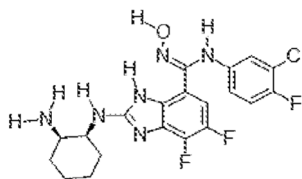
[1444]



[1445] Ejemplo 473 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 333 usando 4-(pirrolidina-1-ilo)tetrahydro-2H-pirano-3-amina en lugar de carbamato de *tert*-butilo (2-aminoetilo). La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((4-(pirrolidina-1-ilo)tetrahydro-2H-pirano-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₃H₂₄ClF₃N₆O₂. 509,3/511,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,65 (br. s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 12,3, 6,8 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 12,5, 3,2 Hz, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,55 - 3,40 (m, 5H), 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,71 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,93 (9F), -127,54 (1F), -150,41 (1F), -156,80 (1F).

Ejemplo 474: 2-(((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

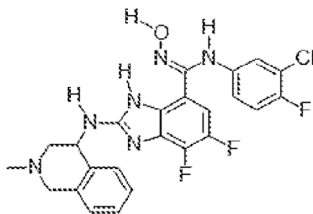
[1446]



[1447] El Ejemplo 474 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333. La sal de TFA de 2-(((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₀ClF₃N₆O. 453,2/455,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,78 (br. s, 3H), 7,12 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 12,3, 6,8 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 3,9, 2,6 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 1,81 - 1,60 (m, 4H), 1,58 - 1,31 (m, 4H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,8, -127,66, -150,5, -156,8.

Ejemplo 475: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-metilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

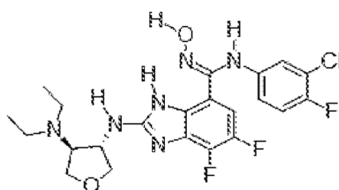
[1448]



[1449] Ejemplo 475 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 333 usando 2-metilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-metilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₄H₂₀ClF₃N₆O. 501,3/503,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s, 1H), 10,32, 8,69 (s, (br s, 1H). 1H), 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,03 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,8, -127,4, -150,0 -156,9.

Ejemplo 476: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3*S*, 4*S*)-4-(dietilamino)tetrahydrofurano-3-ilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

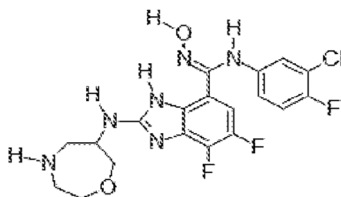
[1450]



[1451] Ejemplo 476 se hizo de forma análoga al Ejemplo 333 usando (3*S*,4*S*)-*N*³,*N*³-dietiltetrahidrofurano-3,4-diamina. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3*S*⁺,4*S*⁺)-4-(dietilamino)tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₄ClF₃N₆O₂. 497,3/499,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 10,18 (br. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 6,53 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,9, -127,4, -150,1, -157,2.

Ejemplo 477: 2-((1,4-oxazepan-6-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida

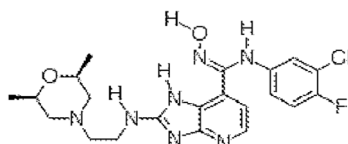
[1452]



[1453] Ejemplo 477 se hizo de forma análoga a la del Ejemplo 333 usando *tert*-butilo 6-amino-1,4-oxazepan-4-carboxilato de metilo en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal de TFA de 2-((1,4-oxazepan-6-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N*'-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₉H₁₈ClF₃N₆O₂. 455,2/457,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,01 (br. s, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,11 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 12,3, 6,9 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,99 - 3,74 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,32 (m, 1H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,9 (9F), -127,5 (1F), -150,5 (1F), -156,8 (1F).

Ejemplo 478: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)etilo)amino)-*N*'-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

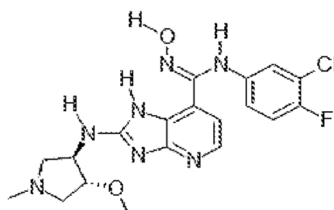
[1454]



[1455] El Ejemplo 478 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)etilo)amino)-*N*'-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₅ClF₃N₇O₂. 462,3/464,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (br. s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,20 (br. s, 1H), 8,00 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 4H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,60 (9F), -126,59 (1F).

Ejemplo 479: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N*'-hidroxi-2-(((3*R*,4*R*)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[1456]

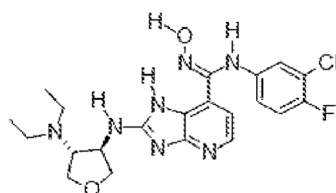


[1457] El Ejemplo 479 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (3*R*,4*R*)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-

amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3*R*,4*R*)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₉H₂₁ClFN₇O₂. 434,2/436,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (br. s, 1H), 10,23 (br. s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30 - 3,04 (m, 2H), 2,90 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,4, -126,7.

Ejemplo 480: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3*R*,4*R*)-4-(dietilamino)tetrahydrofurano-3-ilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

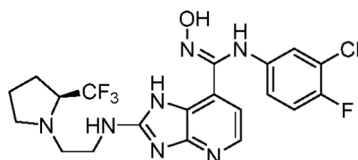
[1458]



[1459] El Ejemplo 480 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (3*R*,4*R*)-*N*3,*N*3-dietiltetrahydrofurano-3,4-diamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3*R*,4*R*)-4-(dietilamino)tetrahydrofurano-3-ilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₅ClFN₇O₂. 462,2/464,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20, 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (br s, 1H). - 6,85 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,36 - 3,22 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 481: (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

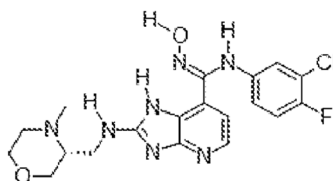
[1460]



[1461] El Ejemplo 481 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (*S*)-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₀ClF₄N₇O. 486,3/488,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (br. s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,59 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,81 (dt, J = 11,6, 5,4 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,64 (m, 4H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,5, -75,5, -126,5.

Ejemplo 482: (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

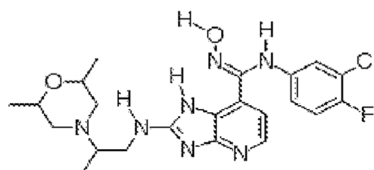
[1462]



[1463] El Ejemplo 482 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (*R*)-(4-metilmorfolina-3-ilo)metanamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₉H₂₁ClFN₇O₂. 434,2/436,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87, 7,95 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (br s, 1H). - 6,8 (m, 2H), 6,57 (dt, J = 9,0, 3,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,69 - 3,40 (m, 7H), 2,98 (s, 3H).

Ejemplo 483: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

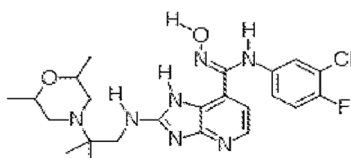
[1464]



[1465] El Ejemplo 483 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(2,6-dimetilmorfolino)propano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₂H₂₇ClFN₇O₂. 476,3/478,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (br. s, 1H), 11,31 (br. s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 9,0, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,66 (m, 7H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 4,2 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,5 (9H), -126,8 (1H).

Ejemplo 484: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilpropilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

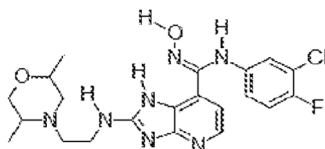
[1466]



[1467] El Ejemplo 484 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilpropano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilpropilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₃H₂₉ClFN₇O₂. 490,2/492,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (br. s, 1H), 11,27 (br. s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,9, 3,9, 2,7 Hz, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,78 - 3,50 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,51 (9F), -126,81 (1F).

Ejemplo 485: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,5-dimetilmorfolino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

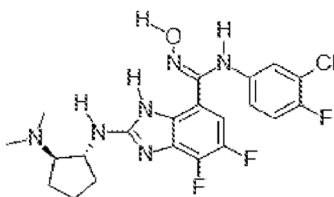
[1468]



[1469] El Ejemplo 485 se realizó de manera análoga al ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(2,5-dimetilmorfolino)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,5-dimetilmorfolino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₅ClFN₇O₂. 462,3/464,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (br. s, 1H), 8,92 (m, 1H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,58 (ddd, J = 9,3,4,4, 2,9 Hz, 1H), 4,00 - 3,75 (m, 6H), 3,37 - 3,17 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 4 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,5, -126,6.

Ejemplo 486: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

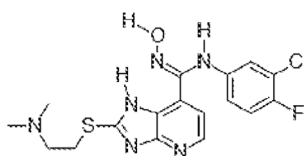
[1470]



[1471] El Ejemplo 486 se preparó de forma análoga al Ejemplo 333 usando (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*1-dimetilciclopentano-1,2-diamina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₂ClF₃N₆O. 467,3/469,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (br. s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,17 - 1,96 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,80 - 1,59 (m, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,8, -127,4, -150,3, -157,2.

Ejemplo 487: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

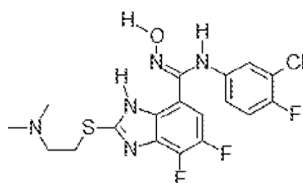
[1472]



[1473] A una solución de 2-(dimetilamino)etano-1-tiol (0,01 ml, 0,096 mmol, 1,9 equiv.) en 0,5 ml de THF a -78°C se añadieron 0,04 ml de *n*-BuLi (0,06 mmol, 1,6 equiv). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (25 mg, 0,05 mmol, 1 equiv) en 0,5 mL de THF. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de ser inactivada con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El producto bruto se disolvió en 0,75 ml CH₂Cl₂ y se añadió 0,75 ml de TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de concentrarse *al vacío*. El producto bruto se disolvió luego en 0,4 ml de THF, 0,4 ml de MeOH y se añadieron 0,9 ml de 2N NaOH acuoso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de neutralizarse con 0,9 ml de 2N HCl acuoso, diluirse con DMF y purificarse por HPLC de fase inversa. La sal de TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₇H₁₈ClFN₆OS. 409,3/411,0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,99, 8,87 (s, (br s, 1H). 1H), 8,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,89 (s, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,69 (9F), -127,08 (1F).

Ejemplo 488: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

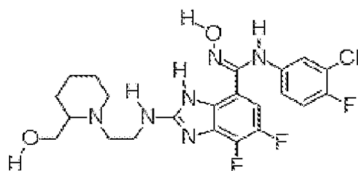
[1474]



[1475] El Ejemplo 488 se preparó de manera análoga al Ejemplo 212 usando 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{17}ClF_3N_5OS$. 444,3/446,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,91, 10,83, 9,65 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H). (Br s, 1H). - 7,00 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,49 (ddd, $J = 9,0, 4,1,2,7$ Hz, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 4H), 2,87 (d, $J = 3,0$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,5 (6F), -127,0 (1F), -149,5 (1F), -154,15 (1F).

Ejemplo 489: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

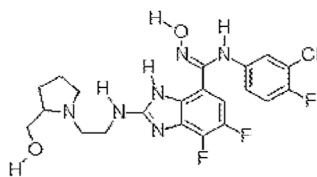
[1476]



[1477] El Ejemplo 489 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (1-(2-aminoetilo)piperidina-2-ilo)metanol en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{22}H_{24}ClF_3N_6O_2$. 497,3/499,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 9,56 (br. s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 12,2, 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 9,0, 4,1,2,7$ Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 5H), 1,50 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,1 (9F), -127,3 (1F), -150,2 (1F), -156,9 (1F).

Ejemplo 490: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

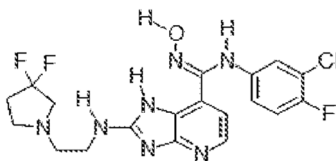
[1478]



[1479] El Ejemplo 490 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (1-(2-aminoetilo)pirrolidina-2-ilo)metanol en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{22}ClF_3N_6O_2$. 483,3/485,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (br. s, 1H), 9,82 (br. s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 12,2, 6,9$ Hz, 1H), 6,53 (ddd, $J = 9,0, 4,1,2,7$ Hz, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 4H), 3,63 - 3,50 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,14 - 1,95 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75,1, -127,3, -150,2, -156,9.

Ejemplo 491: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

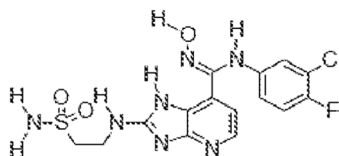
[1480]



[1481] El Ejemplo 491 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{19}H_{19}ClF_3N_7O$. 454,3/456,2 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (br. s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,18 - 2,89 (m, 4H), 2,45 - 2,28 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,7 (9F), -92,1 (2F), -126,6 (1F).

Ejemplo 492: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoiletilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

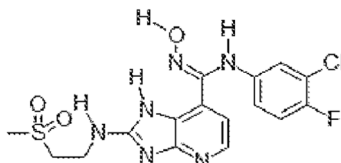
[1482]



[1483] El Ejemplo 492 se realizó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-aminoetano-1-sulfonamida en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoiletilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino $C_{15}H_{15}ClFN_7O_3S$. 428,1/430,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (br. s, 1H), 11,47 (br. s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J = 8,9, 4,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,87 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,6 (6F), -126,5 (1F).

Ejemplo 493: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

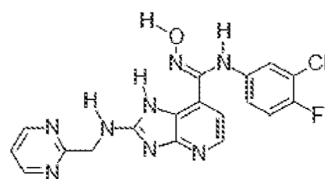
[1484]



[1485] El Ejemplo 493 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(metilsulfonilo)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluor ofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino $C_{16}H_{16}ClFN_6O_3S$. 427,1/429,0 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (br. s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,59 (dq, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 1H), 3,91 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,07 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,6 (6F), -126,5 (1F).

Ejemplo 494: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

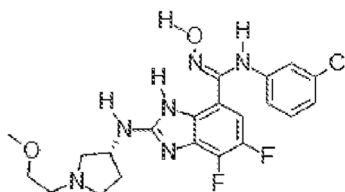
[1486]



[1487] El Ejemplo 494 se realizó de forma análoga al ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y pirimidina-2-ilmetanamina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida fue aislado como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{14}ClFN_8O$. 413,2/415,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,49 (br. s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,60 (dt, $J = 8,9, 3,3$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,7 (6F), -126,6 (1F).

Ejemplo 495: (*R*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

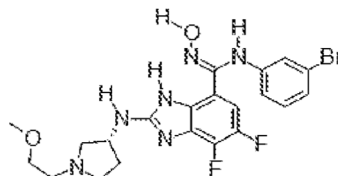
[1488]



[1489] Ejemplo 495 se hizo de forma análoga al Ejemplo 333 usando (*R*)-1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-amina dihidrocloruro y *N*-etilo-*N*-isopropilpropano-2-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato y 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-clorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. La sal de TFA de (*R*)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{23}ClF_2N_6O_2$. 465,2/467,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 10,20 (br. s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 4,65 - 4,40 (m, 1H), 3,98 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 3,33 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,10 - 1,85 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -75,0 (9F), -150,3 (1F), -156,7 (1F).

Ejemplo 496: (*R*)-*N*-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida

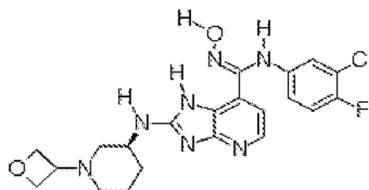
[1490]



[1491] El Ejemplo 496 se preparó de manera análoga al Ejemplo 333 usando (*R*)-1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-amina dihidrocloruro y *N*-etilo-*N*-isopropilpropano-2-amina en lugar de *tert*-butilo (2-aminoetilo)carbamato y 4-(3-bromofenilo)-3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. La sal TFA de (*R*)-*N*-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{23}BrF_2N_6O_2$. 509,2/511,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,18 (br. s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 12,3, 6,9$ Hz, 1H), 6,55 (dt, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,65 - 4,35 (m, 1H), 4,00 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 3H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,11 - 1,85 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -75,0 (9F), -150,4 (9F), -156,7 (9F).

Ejemplo 497: (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

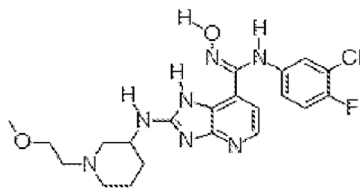
[1492]



[1493] El Ejemplo 497 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y (S)-1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{23}ClFN_7O_2$. 460,2/462,2 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (br. s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,16 (br. s, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 4H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,80 - 3,55 (m, 2H), 2,85 - 2,60 (m, 2H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,45 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,6, -126,7.

Ejemplo 498: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

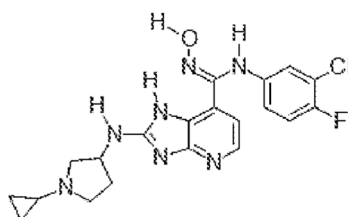
[1494]



[1495] El Ejemplo 498 se preparó de manera análoga al ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 1-(2-metoxietilo)piperidina-3-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{21}H_{25}ClFN_7O_2$. 462,1/464,1 (M+1). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (br. s, 1H), 8,89 (br. s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,58 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,50 - 3,25 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,09 - 1,73 (m, 3H), 1,51 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,31, -126,85.

Ejemplo 499: N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-ciclopropilpirrolidina-3-ilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

[1496]

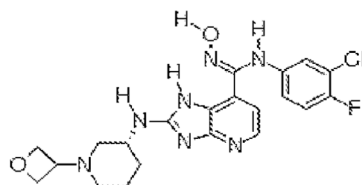


[1497] El Ejemplo 499 se realizó de forma análoga al ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y sal de ácido trifluoroacético 1-ciclopropilpirrolidina-3-amina (1:2) y N-etilo-N-isopropilpropano-2-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-

clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-ciclopropilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₁ClFN₇O. 430,1/432,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21, 8,89 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,1 Hz, (br s, 1H). 1H), 7,05-6,80 (m, 2H), 6,57 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 3,95 - 3,45 (m, 4H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 1,00 - 0,75 (m, 4 H).

Ejemplo 500: *(R)*-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

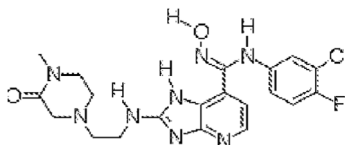
[1498]



[1499] El Ejemplo 500 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo-[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y *(R)*-1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal de TFA de *(R)*-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₁H₂₃ClFN₇O₂. 460,2/462,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (br. s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,17 (br. s, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,75 - 4,55 (m, 4H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,80 - 3,60 (m, 2H), 2,84 - 2,59 (m, 2H), 2,10 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,51 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,6 (9F), -126,8 (1F).

Ejemplo 501: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

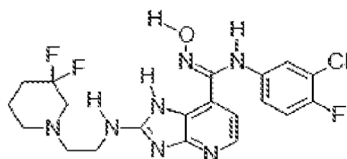
[1500]



[1501] El Ejemplo 501 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo-[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 4-(2-aminoetilo)-1-metilpiperazina-2-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₂ClFN₈O₂. 461,2/463,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (br. s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 3H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 3H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,7 (9F), -126,7 (1F).

Ejemplo 502: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

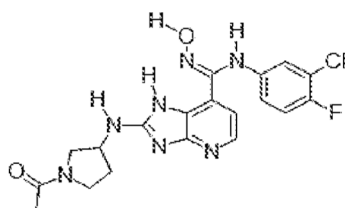
[1502]



[1503] El Ejemplo 502 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)etano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₁ClF₃N₇O. 468,3/470,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,59 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,8 Hz, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -84,9 (9F), -108,4 (2F), -136,8 (1F).

Ejemplo 503: 2-((1-acetilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

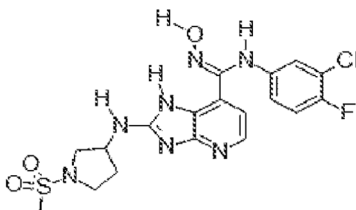
[1504]



[1505] El Ejemplo 503 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 1-(3-aminopirrolidina-1-ilo)etano-1-ona en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de 2-((1-acetilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₉H₁₉ClFN₇O₂. 432,4/434,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 6,3,4,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,3, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,9, 6,3 Hz, 1H), 6,60 (dt, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,34-2,11 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (d, J = 11,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,5, -126,5.

Ejemplo 504: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(metilsulfonilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

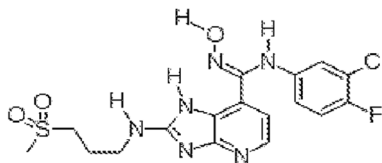
[1506]



[1507] El Ejemplo 504 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 1-(metilsulfonilo)pirrolidina-3-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(metilsulfonilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₁₈H₁₉ClFN₇O₃S. 468,4/470,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,60 (ddd, J = 9,0, 4,1,2,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,5, -126,5.

Ejemplo 505: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-(metilsulfonilo)propilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

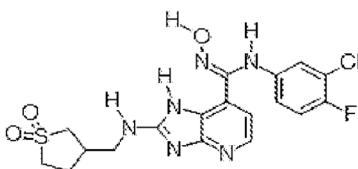
[1508]



[1509] El Ejemplo 505 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y clorhidrato de 3-(metilsulfonilo)propano-1-amina y *N*-etilo-*N*-isopropilpropano-2-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-(metilsulfonilo)propilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{17}H_{18}ClFN_6O_3S$. 441,3/443,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (br. s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J = 9,0, 4,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,04 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ -74,2 (6F), -126,3 (1F).

Ejemplo 506: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofeno-3-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

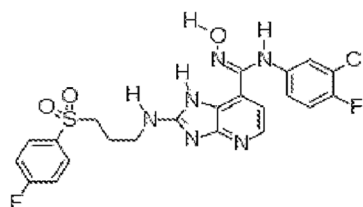
[1510]



[1511] El Ejemplo 506 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-(aminometilo)tetrahidrotiofeno clorhidrato de 1,1-dióxido y *N*-etilo-*N*-isopropilpropano-2-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-(2-(etoxi(trimetilsililo))metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofeno-3-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{18}H_{18}ClFN_6O_3S$. 453,3/455,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (br. s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,4, 2,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (dd, $J = 13,2, 9,5$ Hz, 1H), 2,74 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,86 (dq, $J = 13,1, 9,3$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,4, -126,5.

Ejemplo 507: *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-((4-fluorofenilo)sulfonilo)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida

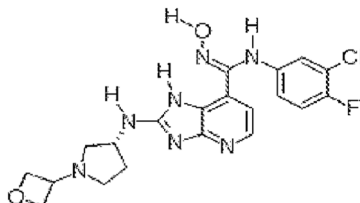
[1512]



[1513] El Ejemplo 507 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazo-[4,5-b]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-((4-fluorofenilo)sulfonilo)propano-1-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-clorhidrato de amino, respectivamente. La sal TFA de *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-((4-fluorofenilo)sulfonilo)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. $C_{22}H_{19}ClF_2N_6O_3S$. 521,4/523,1 ($M+1$). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (br. s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,59 (dt, $J = 9,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,89 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74,4, -105,2, -126,5.

Ejemplo 508: (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida

[1514]



[1515] El Ejemplo 508 se preparó de manera análoga al Ejemplo 229 usando 3-(2-cloro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-imidazo-[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y (*R*)-1-(oxetano-3-ilo)pirrolidina-3-amina en lugar de 3-(2-cloro-4,5-difluoro-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-ilo)-4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 3-clorhidrato de aminopropanamida, respectivamente. La sal TFA de (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida se aisló como un sólido blanquecino. C₂₀H₂₁ClF₂N₇O₂. 446,4/448,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (br. s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 2H), 6,58 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,7 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,69 - 4,55 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 3,8 - 3,3 (m, 5H), 2,09 (d, J = 11,6 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -74,6, -126,7.

Ejemplos biológicos

[1516] La prueba de actividad se realizó en los ejemplos a continuación usando los métodos descritos en este documento y los bien conocidos en la técnica.

Ejemplo 509. Ensayo basado en células (HeLa) para la medición de la inhibición de IDO1

[1517] Para medir la inhibición de IDO1 en cultivo de tejidos, las células HeLa se trataron con un compuesto de prueba en presencia de IFN γ , que induce la expresión de IDO1. Después de la incubación, los sobrenadantes celulares se analizaron para determinar los niveles de kinurenina, un indicador de la actividad IDO1.

[1518] Las células H1-HeLa (ATCC n° CRL-1958) se sembraron en placas de 384 pocillos (Greiner n° 82051-282) a un volumen de 50 μ L/pozo en DMEM (Corning n° 15-018-CM) suplementado con 10% de FBS (Corning n° 35-011-CV) y 1% de P/S/G (Corning n° 30-009-CL) a una densidad de 1250 células/pocillo e incubado durante la noche a 37°C, 5% de CO₂/100% de humedad. Al día siguiente, los compuestos de prueba se agregaron en DMSO (0,5% final) a diversas concentraciones, y la IDO1 se expresó induciblemente mediante la adición de 50 μ L/pocillo de 50 ng/ml de INF γ (Peprotech n° 300-02) en medios de recubrimiento de células. Como control positivo, se añadieron 50 μ L de los medios de recubrimiento de células sin IFN γ a varios pocillos. Después de una incubación de 48 horas, las placas se centrifugaron a 1200 RPM durante 5 minutos a 10°C. Luego se transfirieron 65 μ L/pocillo del sobrenadante a nuevas placas de 384 pocillos (Thermo n° 262160) que contenían 10 μ L/pocillo de TCA al 30% (Sigma n° TO699), y las placas se sellaron e incubaron a 60°C durante 30 minutos. Las placas se centrifugaron durante 15 minutos a 2000 RPM a 10°C. Se transfirieron 40 μ L/pocillo del sobrenadante a nuevas placas de 384 pocillos (Thermo n° 262160) y se hicieron reaccionar con 40 μ L/pocillo de p-dimetilaminobenzaldehído al 2% (p/v) (Sigma n° 156417) en ácido acético glacial (Sigma n° A6283). La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se leyó la absorbancia a 480 nm usando un lector de placas PerkinElmer Envision.

[1519] Los datos en la Tabla 1 se normalizaron con base en controles positivos (- IFN γ) y negativos (+ IFN γ) y los valores de CE50 se calcularon a partir del ajuste de las curvas de dosis-respuesta a una ecuación de cuatro parámetros. Todos los valores de CE50 representan valores medios geométricos de un mínimo de cuatro determinaciones. Estos ensayos generalmente produjeron resultados dentro del doble del medio informado.

Tabla 1

Ejem plo n°	Nombre	CE ₅₀ (nM)
1	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)- <i>N'</i> -hidroxi-7-metilo-3 <i>H</i> -benzimidazol-4-carboximidamida	1222
2	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)- <i>N'</i> -hidroxi-7-(trifluorometoxi)-3 <i>H</i> -benzimidazol-4-carboximidamida	2455
3	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro- <i>N'</i> -hidroxi-3 <i>H</i> -benzimidazol-4-carboximidamida	4801
4	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro- <i>N'</i> -hidroxi-1 <i>H</i> -benzimidazol-4-carboximidamida	527
5	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro- <i>N'</i> -hidroxi-3 <i>H</i> -benzimidazol-4-carboximidamida	542

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
6	7-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	793
7	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-7-(trifluorometilo)-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	926
8	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	1792
9	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-N'-hidroxi-7-metilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	634
10	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	438
11	6-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	7604
12	7-bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	660
13	2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	2739
14	2-amino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	494
15	2-amino-N-(3-bromofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	570
16	2-amino-N-(3-clorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	607
17	2-amino-6,7-difluoro-N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	1092
18	2-amino-N-(3-bromofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	312
19	2-amino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	456
20	2-amino-N-(3-clorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	404
21	2-amino-7-fluoro-N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	725
22	2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	382
23	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-iletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	346
24	N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1923
25	N-(3-clorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1457
26	N-(3-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1212
27	N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	839
28	N-(3-clorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	801
29	N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1541
30	N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1106
31	2-(aminometilo)-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1680
32	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-morfolina-4-ilo-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	9276
33	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-2-(2-metilsulfoniletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	1833
34	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	6739
35	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-metilsulfoniletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	2153
36	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	712
37	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(1-morfolina-4-ilpropano-2-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	514
38	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(metilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	607
39	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[3-(dimetilamino)propilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	473

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
40	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-metoxietilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	1523
41	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-pirrolidina-1-iletilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	240
42	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	247
43	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilamino]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	136
44	N-(3-clorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	1645
45	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-[(3-metoxipropilamino)metilo]-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	1324
46	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	835
47	2-(aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	1075
48	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-(metilaminometilo)-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	434
49	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(ciclopropilmetilamino)metilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	1057
50	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilaminometilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	457
51	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-[(propano-2-ilamino)metilo]-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	566
52	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(dimetilamino)metilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	526
53	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	916
54	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	461
55	N-(3-bromofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	379
56	N-(3-clorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	562
57	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-N'-hidroxi-2-[2-(metilamino)etilo]-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	1093
58	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzimidazol-4-carboximidamida	786
59	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	208
60 60	N-(5-cloro-2-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	322
61	N-(5-bromo-2,4-difluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	371
62	N-(5-cloro-2,4-difluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	385
63	N-(3,5-dicloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	774
64	N-(3-cloro-2,4-difluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	813
65	N-(3-ciclopropilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1809
66	N'-hidroxi-N-[4-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4871
67	N-(1-benzofurano-4-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	583
68	N-(1-benzofurano-6-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	890
69	N-(1-benzofurano-7-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1339
70	N-(1-benzofurano-5-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1479
71	N-(5-bromo-2-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	207
72	N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	280
73	N'-hidroxi-N-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	373
74	N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	923
75	N-[3-fluoro-5-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2109
76	N-(2,5-diclorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	769
77	N-(4-fluoro-3-fenilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2289

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
78	N-(3-but-1-ino-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2641
79	N-[3-(2-ciclopropiletinilo)-4-fluorofenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3223
80	N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	111
81	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	140
82	N-(3-clorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	160
83	N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	315
84	N-(4-fluoro-3-prop-1-ilfenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	445
85	N-(3-bromo-4-clorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	462
86	N-(3,4-diclorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	639
87	N-(4-clorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	846
88	N-(4-bromofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	916
89	N-(4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	943
90	N-(3-ciano-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1047
91	N'-hidroxi-N-[4-(trifluorometilo)fenilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2240
92	N'-hidroxi-N-(3-metoxifenilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3892
93	N-(4-fluoro-3-propano-2-ilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5096
94	N'-hidroxi-N-(4-metilfenilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	6350
95	N-(3-etilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	302
96	N-(3-etilfenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	803
97	N-(3-etinilo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	380
98	N-[3-(difluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	550
99	N'-hidroxi-N-[3-(trifluorometoxi)fenilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	602
100	N'-hidroxi-N-fenilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	770
101	N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	845
102	N'-hidroxi-N-naftaleno-2-ilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1928
103	N-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	8075
104	N'-hidroxi-N-naftaleno-1-ilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1966
105	N-(4-cloronaftaleno-1-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3032
106	N-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5536
107	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1925
108	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3192
109	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1386
110	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metoximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2320
111	4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-[2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-ilo]-1,2,4-oxadiazol-5-ona	4452
112	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(morfolina-4-ilmetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	9531
113	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(dimetilamino)metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1837
114	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilaminometilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	927
115	2-[(bencilamino)metilo]-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1761
116	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(propano-2-ilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	740
117	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(ciclopropilmetilamino)metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	765
118	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4644
119	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(ciclopropilamino)metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2150

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
120	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-metoxipropilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1334
121	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(piridina-2-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1373
122	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[[3-metoxipropilo(metilo)amino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1883
123	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-metoxifenilo)metilamino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1909
124	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-metoxietilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2059
125	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-piridina-2-etilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2083
126	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(piridina-3-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2280
127	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxan-2-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2364
128	2-(anilino)metilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2399
129	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxan-3-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2575
130	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(pirimidina-2-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2815
131	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-morfolina-4-ilpropilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3016
132	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxan-4-ilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3433
133	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(piridina-4-ilmetilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3711
134	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(pirazina-2-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3988
135	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(oxolan-3-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5105
136	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[[2-(dimetilamino)etilamino]metilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	6274
137	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-pirimidina-2-etilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7492
138	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-hidroxipropilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	8239
139	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-1-ilmetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1400
140	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(piperidina-1-ilmetilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1609
141	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(2,2-dimetilpropilamino)metilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1677
142	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(2,2-difluoroetilamino)metilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5155
143	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo)amino]metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7346
144	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(1,3-tiazol-2-ilmetilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	8228
145	N-[[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidatoil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]metilo]acetamida	9760
146	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-tiofeno-2-ilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4215
147	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-piridina-3-ilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1935
148	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1H-pirrol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2229

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
149	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	529
150	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1H-pirazol-5-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	8480
151	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(5-metilo-1H-imidazol-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	463
152	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2S)-pirrolidina-2-ilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4036
153	2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	897
154	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	529
155	2-anilino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2146
156	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-feniletilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	769
157	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1088
158	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	460
159	propano-2-ilo N-[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]carbamato	453
160	etilo N-[7-[(Z)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo]carbamato	423
161	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilmetilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	655
162	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[(3,3-difluorociclobutilo)amino]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4017
163	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1084
164	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	798
165	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(propano-2-ilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	705
166	N-(3-clorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	383
167	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilamino]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2912
168	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-etiletilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1158
169	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(dimetilamino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	6269
170	2-(clorometilo)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1936
171	N-[4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo]-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4000
172	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3858
173	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[hidroxi (fenilo)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	9700
174	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[ciclopropilo(hidroxi)metilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7086
175	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-hidroxipropano-2-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	6417
176	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4201
177	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1674
178	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilaminometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1477

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
179	2-(aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7664
180	2-(bencenosulfonamidometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1406
181	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metanosulfonamidometilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	8969
182	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(pirimidina-2-ilamino)metilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	6401
183	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-hidroxietilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2401
184	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilo]-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	593
185	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dietilamino)etilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	531
186	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-[ciclopropilmetilo(metilo)amino]etilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	565
187	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-[2,2-difluoroetil(metilo)amino]etilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3405
188	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-(metilamino)etilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1513
189	2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1777
190	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-[(2-metoxietilo)amino]etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1513
191	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-morfolina-4-iletilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2824
192	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-piperidina-1-iletilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	241
193	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-pirrolidina-1-iletilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	358
194	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-[2-metoxietil(metilo)amino]etilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	504
195	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)-1-hidroxietilo]-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1158
196	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(2-metilpropilamino)metilo]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1330
197	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5456
198	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[2-(2-metoxietilamino)etilo]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2339
199	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[3-(dimetilamino)propilo]-6,7-difluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	4488
200	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-N'-hidroxi-2-(3-morfolina-4-ilpropilamino)-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	564
201	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilamino]-7-fluoro-N'-hidroxi-3H-benzimidazol-4-carboximidamida	428
202	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metilamino]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2090
203	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1344
204 204	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(etilamino)etilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2195
205	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(isopropilamino)etilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2823
206	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(isobutilamino)etilo)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2295
207	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(ciclopropilamino)etilo)-N'-hidroxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1257
209	2-(2-(2-amino-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5000

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
210	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
211	2-(2-aminoetilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
212	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-metoxietilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	876
213	terc-butilo 2-(7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)etilo)carbamato	3623
214	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1908
215	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1195
216	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2009
217	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-metilazepan-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2870
218	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
219	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3829
220	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2,2-difluoroetilo)(metilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2383
221	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	899
222	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1521
223	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-ciclohexiletilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2182
224	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3735
225	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,2-difluoroetilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2190
226	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(oxetano-3-ilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
227	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((tetrahydrofurano-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2195
228	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2135
229	3-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)propanamida	> 10000
230	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2,2-difluoroetilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3836
231	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo)(metilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	291
232	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(2-metoxietilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	460
233	2-((2-(acetidina-1-ilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1122
234	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((3-metoxipropilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	698
235	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(2-oxopirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4818
236	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(morfolinosulfonilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4765
237	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	442
238	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	853

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
239	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(metilo(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)amino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1212
240	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(isopropilo(metilo)amino)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	590
241	2-(((1-aminociclopropilo)metilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1374
257	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(metilamino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	241
242	2-((2-(1-aminociclopropilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1626
258	2-(2-(azepan-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	844
259	2-(2-(acetidina-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1299
260	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3205
261	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3453
262	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3238
263	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	559
264	N-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	722
265	N-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	501
266	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
267	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(sulfamoilamino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
268	N-(3-clorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	952
269	N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	979
270	N-(2-(7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo)acetamida	> 10000
271	N-(3-clorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	602
272	N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	477
273	Metilo 2-(7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)etilo)carbamato	> 10000
274	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1966
275	2-(2-(4-bencilpiperidina-1-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	675
276	2-(2-(3-azabicyclo[3,3,1]nonan-3-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	618
277	2-(2-(3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	576
278	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1073
279	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5279
280	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
281	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1257

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
282	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
283	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2719
287	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1669
288	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1816
289	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2232
290	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1292
291	2-(aminometilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2647
292	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-metilpropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3317
293	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-hidroxipropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3003
294	2-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)acetamida	9954
295	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-hidroxietilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3264
296	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((3-hidroxiciclobutilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
297	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((3-(piridina-2-ilamino)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1153
298	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-sulfamoiletilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	9558
299	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3443
300	2-((2-(1H-pirazol-1-ilo)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3572
301	2-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)-N,N-dimetilacetamida	3960
302	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
303	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((4-(dimetilamino)butilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2935
304	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((piperidina-3-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
305	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3494
306	N-(3-bromofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	681
307	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	209
325	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(piperidina-2-ilmetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000
326	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-(dimetilamino)propano-2-ilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	4054
327	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilamino)propilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7619
328	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)propilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3242
329	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-2-ilmetilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5000
330	N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	414

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
331	N-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	692
333	2-((2-aminoetilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1386
334	N-(2-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxycarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)etilo)acetamida	6119
335	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
336	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
337	Metilo 2-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxycarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)amino)etilo)carbamato	4405
338	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(sulfamoilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
339	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(fenilsulfonamido)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
340	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(cianoetilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1781
341	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-etilureido)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
342	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((piridina-2-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	8493
343	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((piridina-3-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3857
344	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((piridina-3-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3058
345	2-(((1H-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3843
346	2-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	8468
347	2-((2-aminobencilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3269
348	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)bencilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3431
349	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2544
350	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	7031
351	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	432
352	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-metilpropilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	437
353	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)butilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1295
354	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(1-metilpirrolidina-2-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1207
355	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2021
356	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-2-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3264
357	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-2-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	3239
358	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	8791
368	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	4004
369	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-N-metilo-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
370	2-amino-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1078
371	2-amino-N-(3-clorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	644
372	2-amino-N-(3-bromofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	483
373	2-amino-N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	736
374	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2399
375	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1190
376	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1258
377	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	838
378	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-(dimetilamino)propano-2-ilo)amino)-4,5-difluoro N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1396
379	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	435
380	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-N'-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1388
381	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo)amino)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3025
382	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	608
383	N-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	319
384	N-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	290
385	N-(3-clorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	580
386	N-(3-bromofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	559
387	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	692
388	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	939
389	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-5-fluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1157
390	2-((2-(bencilo(metilo)amino)etilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1017
391	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((ciclohexilmetilo)(metilo)amino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1480
392	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilo(neopentilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1226
393	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(ciclohexilo(metilo)amino)etilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1794
394	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(metilo((tetrahydro-2H pirano-4-ilo)metilo)amino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	332
395	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	757
396	2-(2-(bencilo(metilo)amino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	790
397	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2-etilbutilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1317
398	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((ciclopropilmetilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	555
399	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilo((tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)metilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1329

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
400	2-(2-(((1,4-dioxan-2-ilo)metilo)(metilo)amino)etilo)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2814
401	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(2-(metilo(2-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)etilo)amino)etilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	581
402	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilamino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	561
403	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(etilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	192
404	N-(2-((7-(N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxicarbamimidoilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ilo)amino)etilo)acetamida	> 10000
405	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7112
406	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(isopropilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	185
407	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(2-hidroxietilo)amino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2122
427	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1071
429	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1346
430	N-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	180
431	N-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	139
432	N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	253
433	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida	882
434	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1240
435	2-(((3R)-4-amino-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1814
436	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2015
437	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	998
438	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	838
439	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1S*, 3S*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	6799
440	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1S,3R)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	6660
441	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
442	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2881
443	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	389
444	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3144
445	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1946
446	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1490
447	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	325
448	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-hidroxipropilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1118

(Continuación)

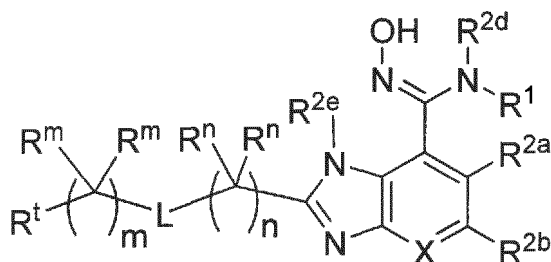
Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
449	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	6249
450	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1586
451	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilazepan-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	205
452	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	568
453	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	651
454	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	247
455	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-isopropilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	376
456	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(3-metoxiacetidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	274
457	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	271
458	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3R, 4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	261
459	(S)-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	337
460	(R)-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	193
461	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	472
462	(S)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1429
463	(R)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1020
464	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-3-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2346
465	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	957
466	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,4-dimetilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	685
467	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((morfolina-3-ilmetilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2116
468	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3R, 4S)-4-hidroxipirrolidina-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	> 10000
469	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((1R, 5R)-8-metilo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	959
470	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	4200
471	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((hexahidro-1H-pirrolizin-7a ilo)metilo)amino)-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	852
472	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3,3-dimetilacetidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	2452
473	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((4-(pirrolidina-1-ilo)tetrahidro-2H-pirano-3-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1034
474	2-(((1S,2R)-2-aminociclohexilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	7584
475	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-metilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-ilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1993
476	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3S, 4S)-4-(dietilamino)tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	468
477	2-((1,4-oxazepan-6-ilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	1525

(Continuación)

Ejem plo nº	Nombre	CE ₅₀ (nM)
478	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2S, 6R)-2,6-dimetilmorfolino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1011
479	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((3R, 4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1069
480	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3R, 4R)-4-(dietilamino)tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1194
481	(S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	760
482	(R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	2653
483	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)propilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	668
484	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilpropilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	566
485	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,5-dimetilmorfolino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	639
486	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	284
487	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	1361
488	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	3012
489	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	289
490	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida	186
491	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-N'-hidroxi-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	917
492	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-sulfamoiletilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	5660
493	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	7215
494	N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida	> 10000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

en donde

R¹ es arilo o heteroarilo mono o bicíclico, en donde cada arilo o heteroarilo mono o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, en donde dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional; y

en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, y C₃₋₆ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²) y C₃₋₆ cicloalquilo;

X es N o CR^{2c}; R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, o C₁₋₆ alquilo;

R^{2d} y R^{2e} son independientemente hidrógeno, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, o C₁₋₆ alquilo; nym son independientemente 0, 1, 2 o 3;

cada Rⁿ y R^m es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; o dos Rⁿ o R^m unen para formar un C₃₋₆ cicloalquilo; y

en donde cada C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -CN, -N(R²⁰)(R²²), C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo y C₃₋₆ cicloalquilo;

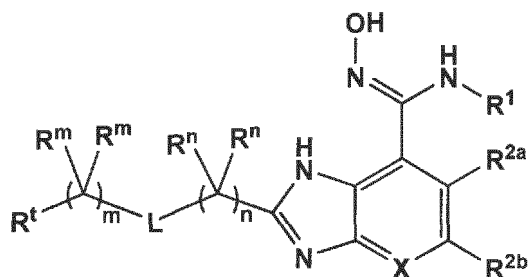
L es un enlace, -NR³ -, -C(O)-NR³ -, -NR³ -C(O)-, -NR³SO₂-, -NR³SO₂-NR³ -, -SO₂NR³-, -O-, -S- o -S(O)_t -, donde t es 0, 1 o 2;

cada R³ es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; y R¹ es hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -NC(O)OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -C(O)N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), -SO₂N(R²¹)(R²²), C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, siempre que cuando R_t sea C₁₋₆ alcoxi, -NC(O)OR²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), o -SO₂N(R²⁰)(R²²), y m es 0, entonces L es un enlace;

en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, -NO₂, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, -C(O)R²⁰, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²¹), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), -SO₂N(R²⁰)(R²²), C₃₋₆ cicloalquilo, -CN, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo y heterociclilo; y en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo; en donde dicho C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -NO₂, haloC₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, -N(R²⁰)(R²²), -SO₂R²⁰, -N(R²⁰)SO₂(R²²), -N(R²⁰)SO₂-N(R²¹)(R²²), y -SO₂N(R²⁰)(R²²); y dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con arilo; R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, y heteroarilo; en donde dicho arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

2. El Compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la Fórmula IV:



IV

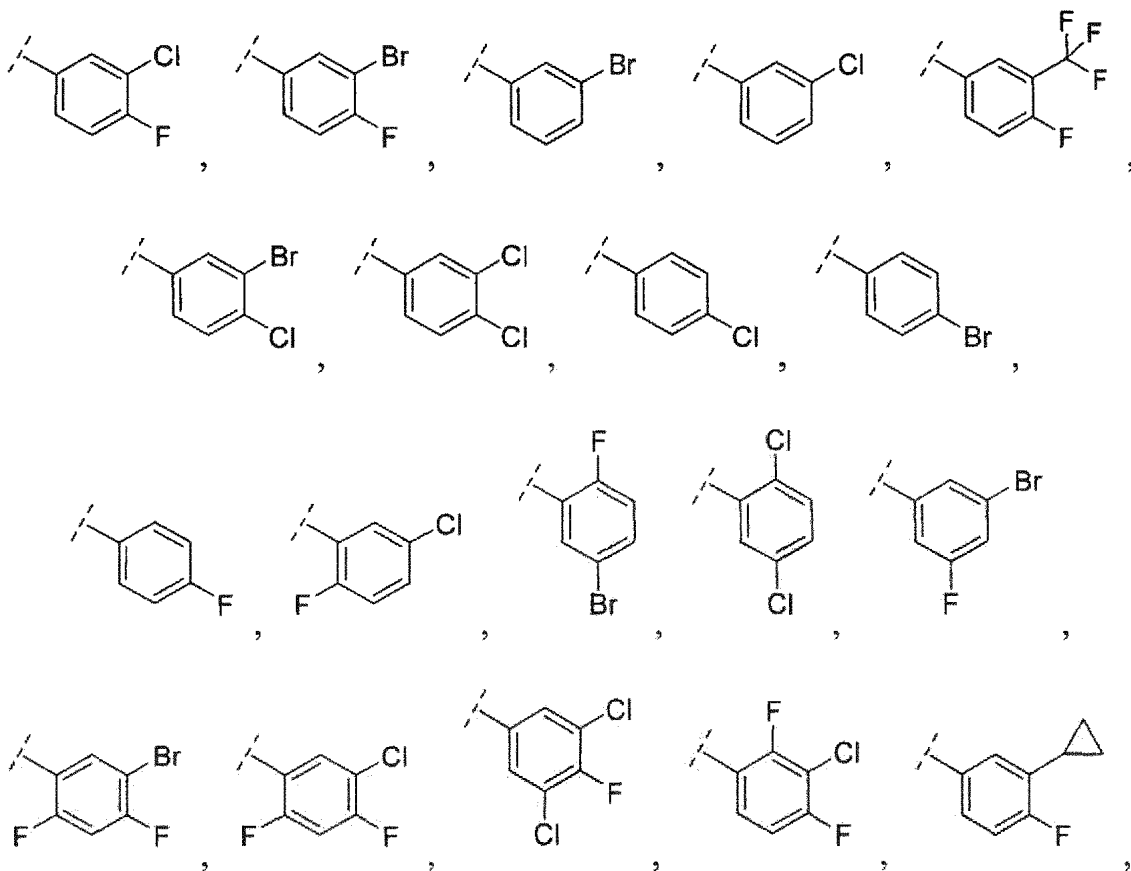
o una sal o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

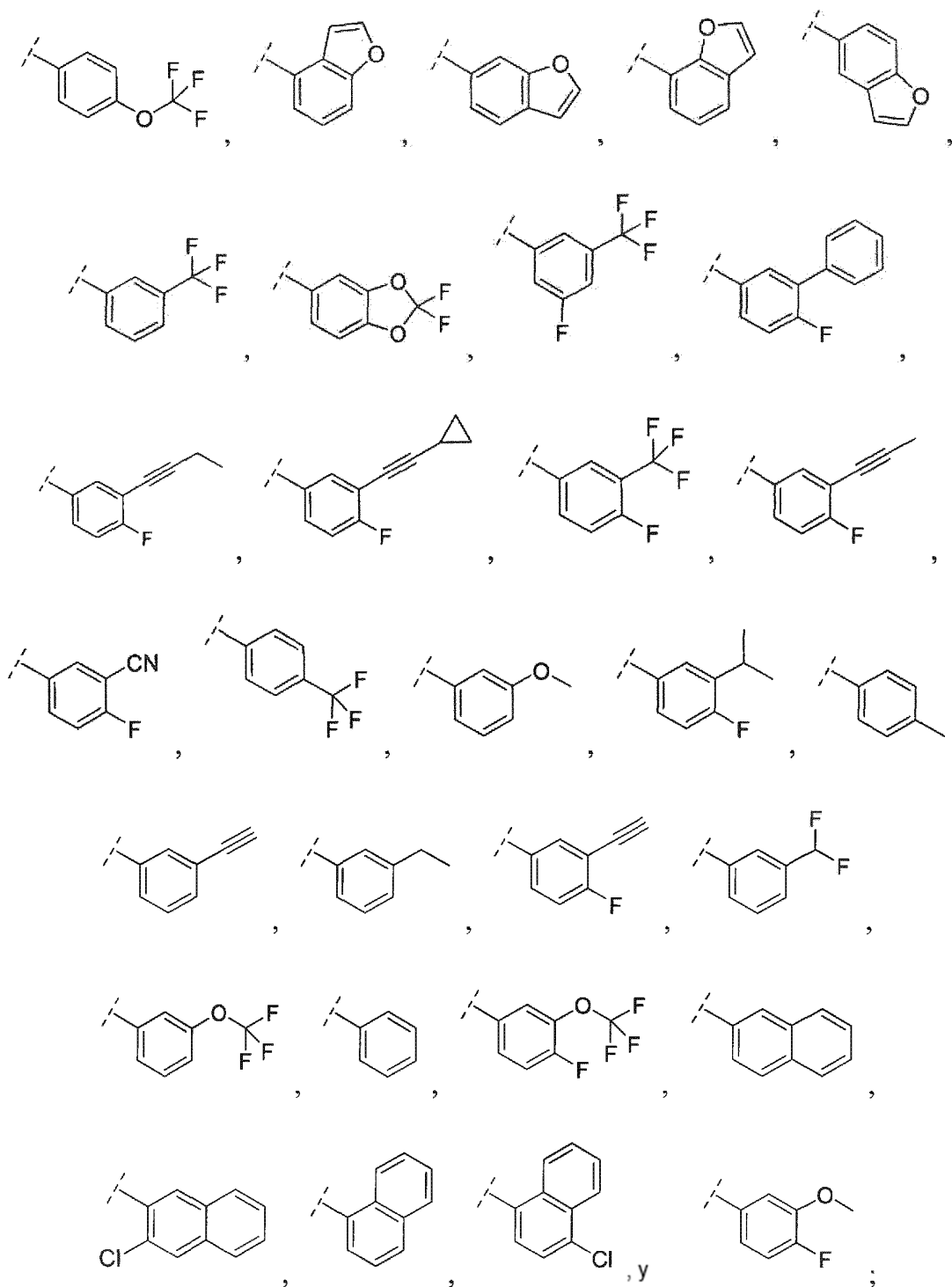
3. El Compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde

(i) R¹ es arilo bicíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, y C₃₋₆ cicloalquilo; o una sal o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(ii) R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, -CN, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, y C₃₋₆ cicloalquilo, y en donde dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo heterocíclico parcialmente saturado adicional; o una sal o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

(iii) R¹ se selecciona del grupo que consiste en





o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

4. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde X es N; o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

5. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde X es CR^{2c} ; o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

6. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde L es un enlace; o una sal farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos.

7. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde L es $-NR^3$; o una sal farmacéuticamente

aceptable o una mezcla de los mismos.

8. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^t es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

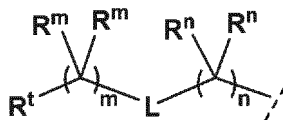
9. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde

(a) R^t es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, $-NO_2$, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, $-CN$, y C_{1-6} alcoxi; o una sal o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

(b) R^t es C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, $-NO_2$, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, $-CN$, C_{1-6} alcoxi y C_{1-6} alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

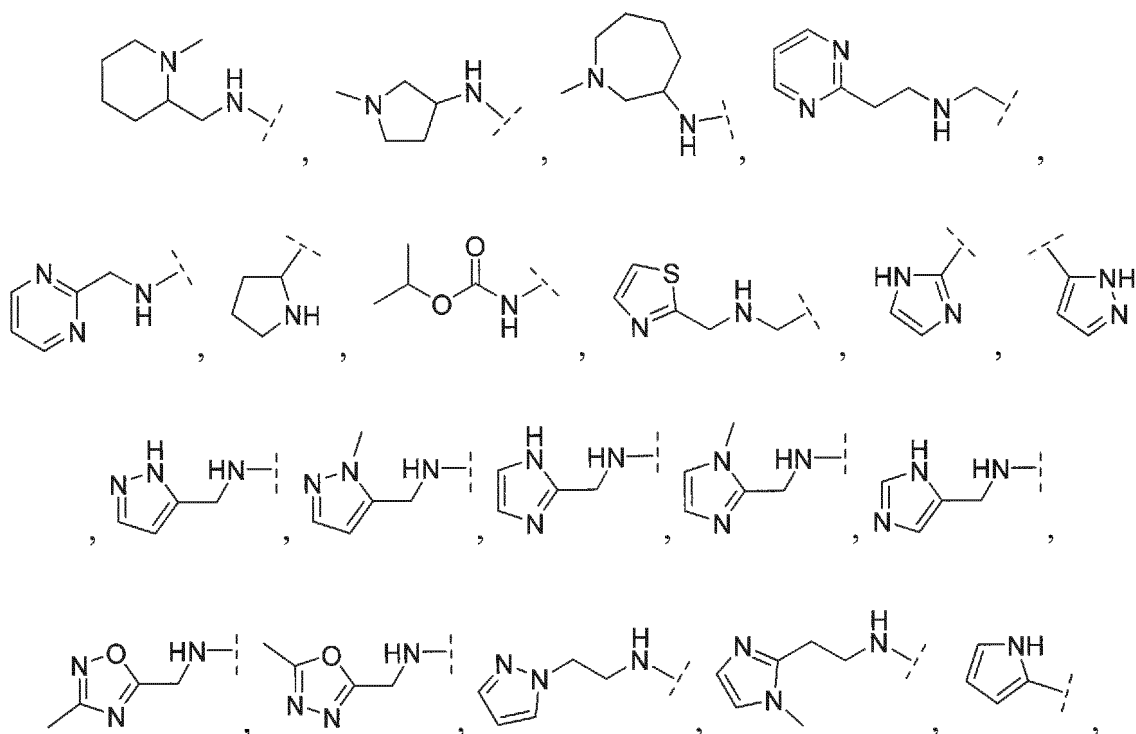
10. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde L es $-NR^3$ y R^t es C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en donde dicho cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, $-NO_2$, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, $-CN$, y C_{1-6} alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

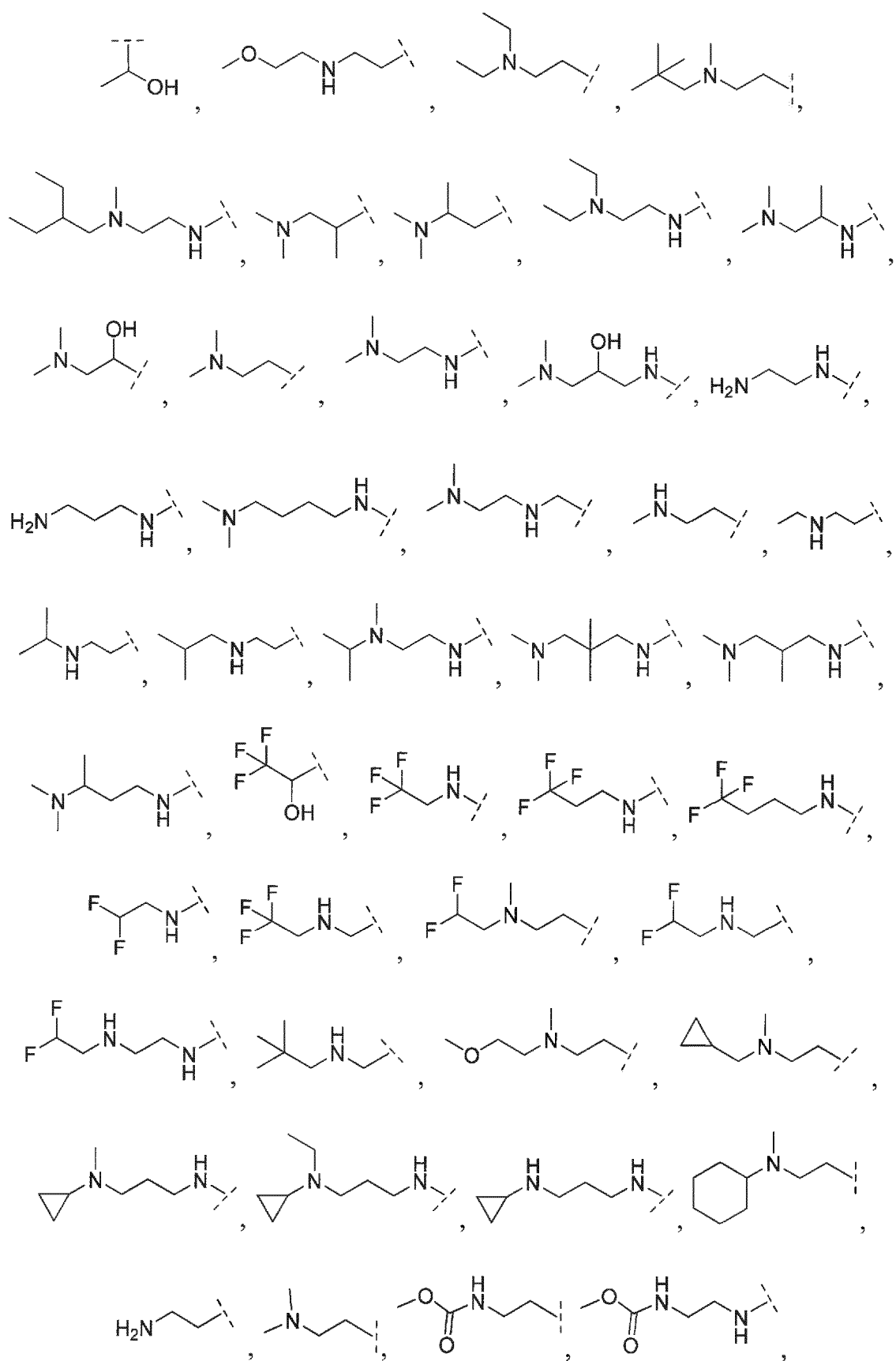
11. El Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde el grupo

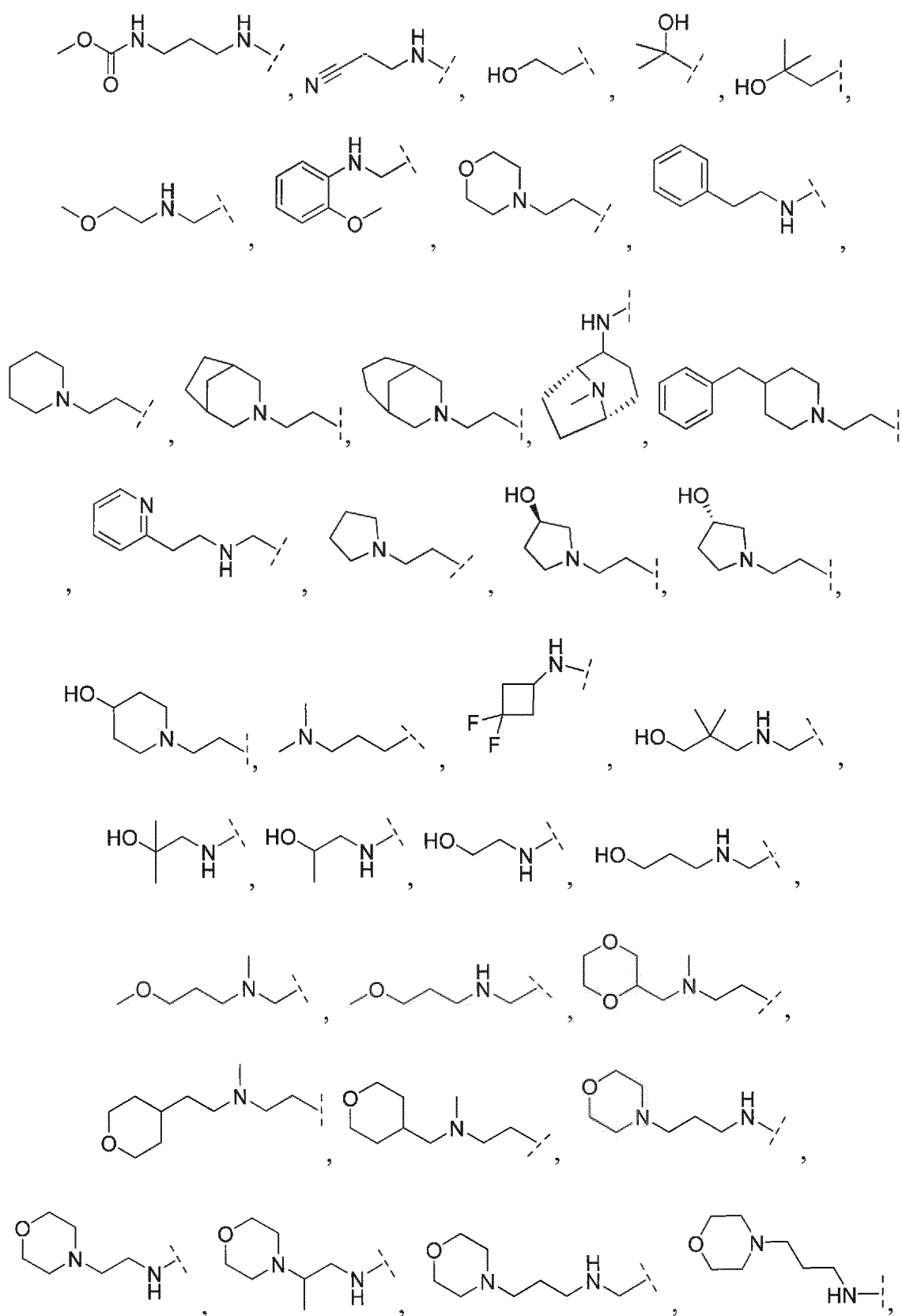


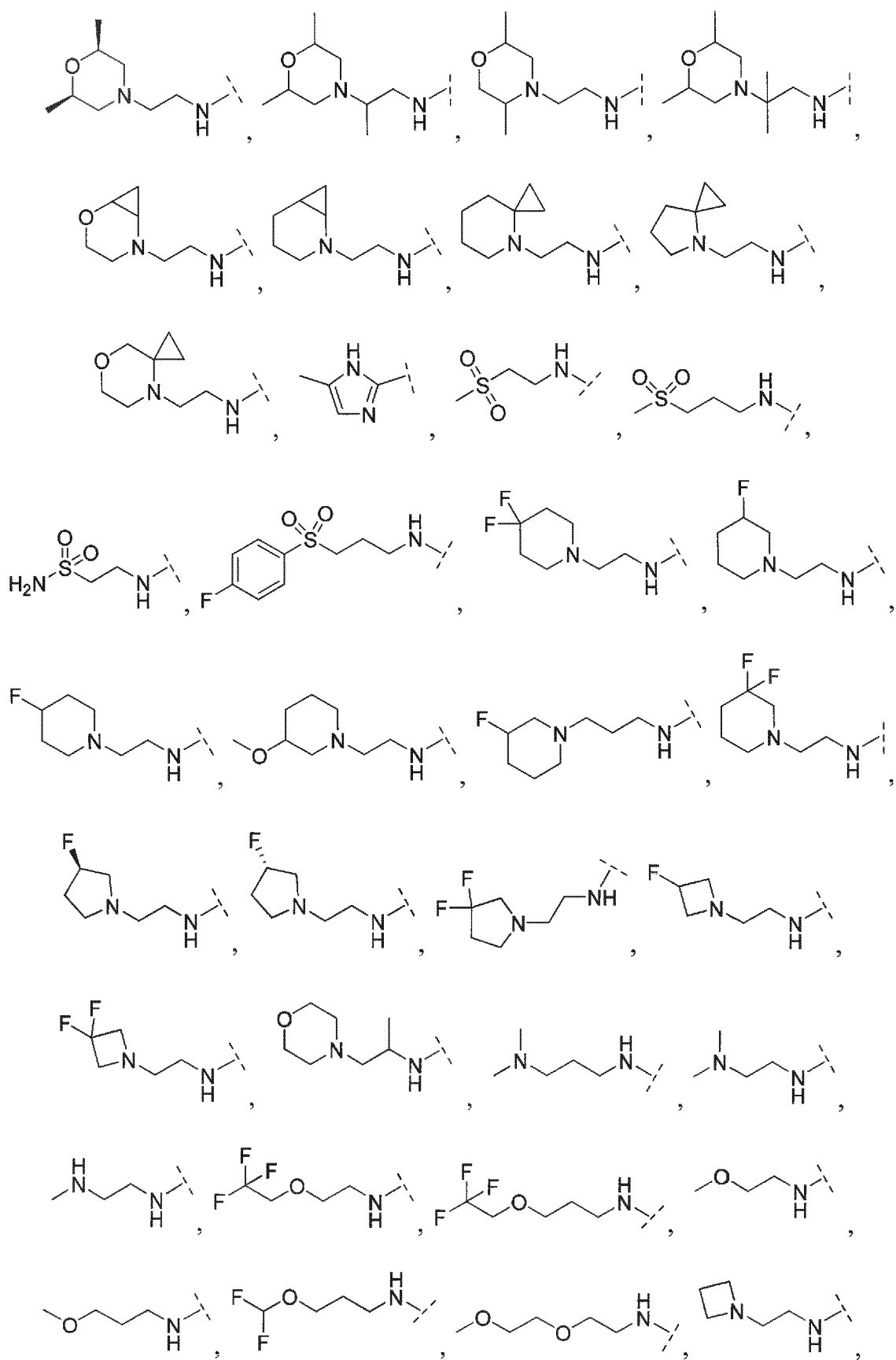
se selecciona del grupo que consiste en:

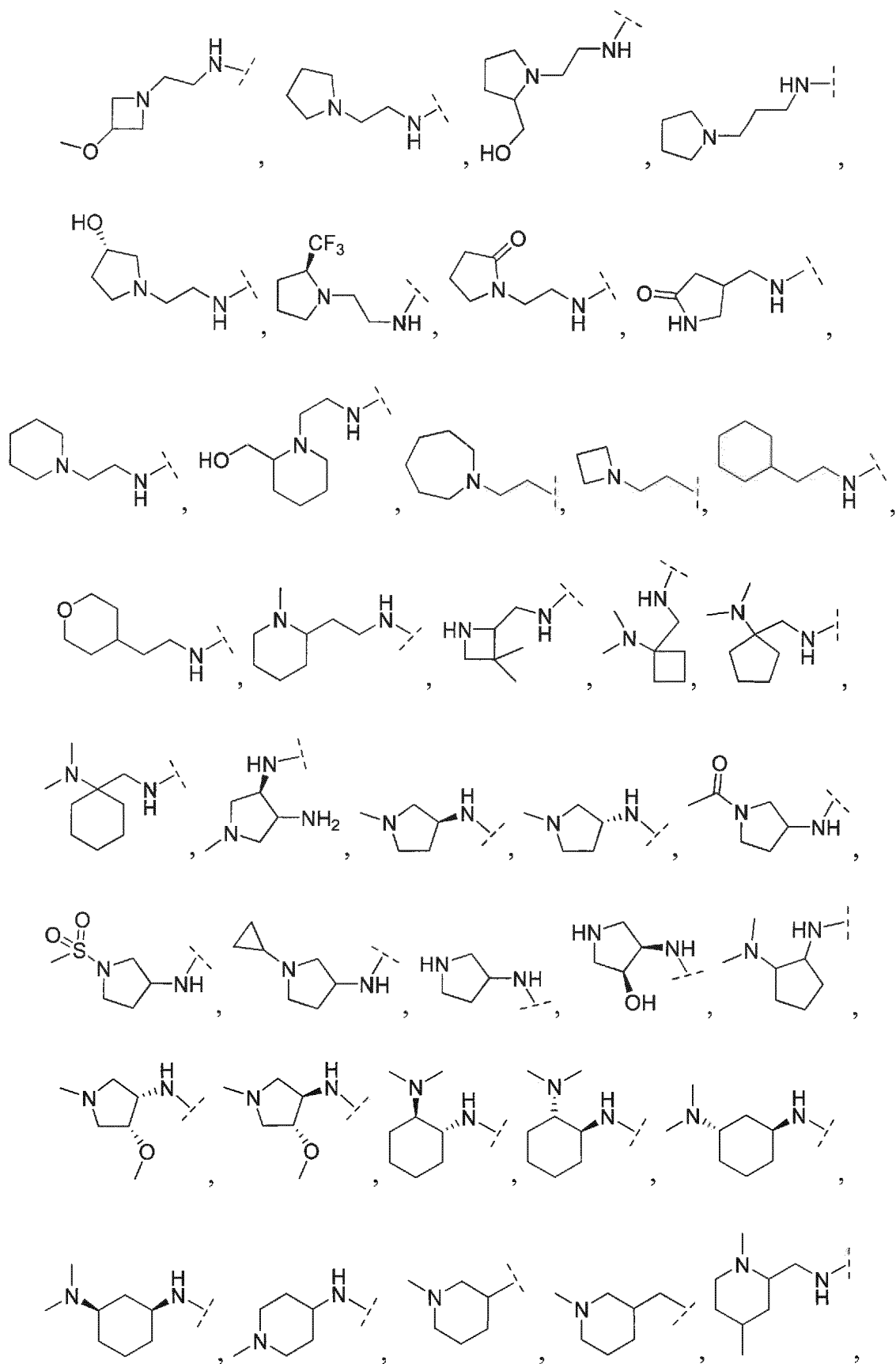
$-H$,

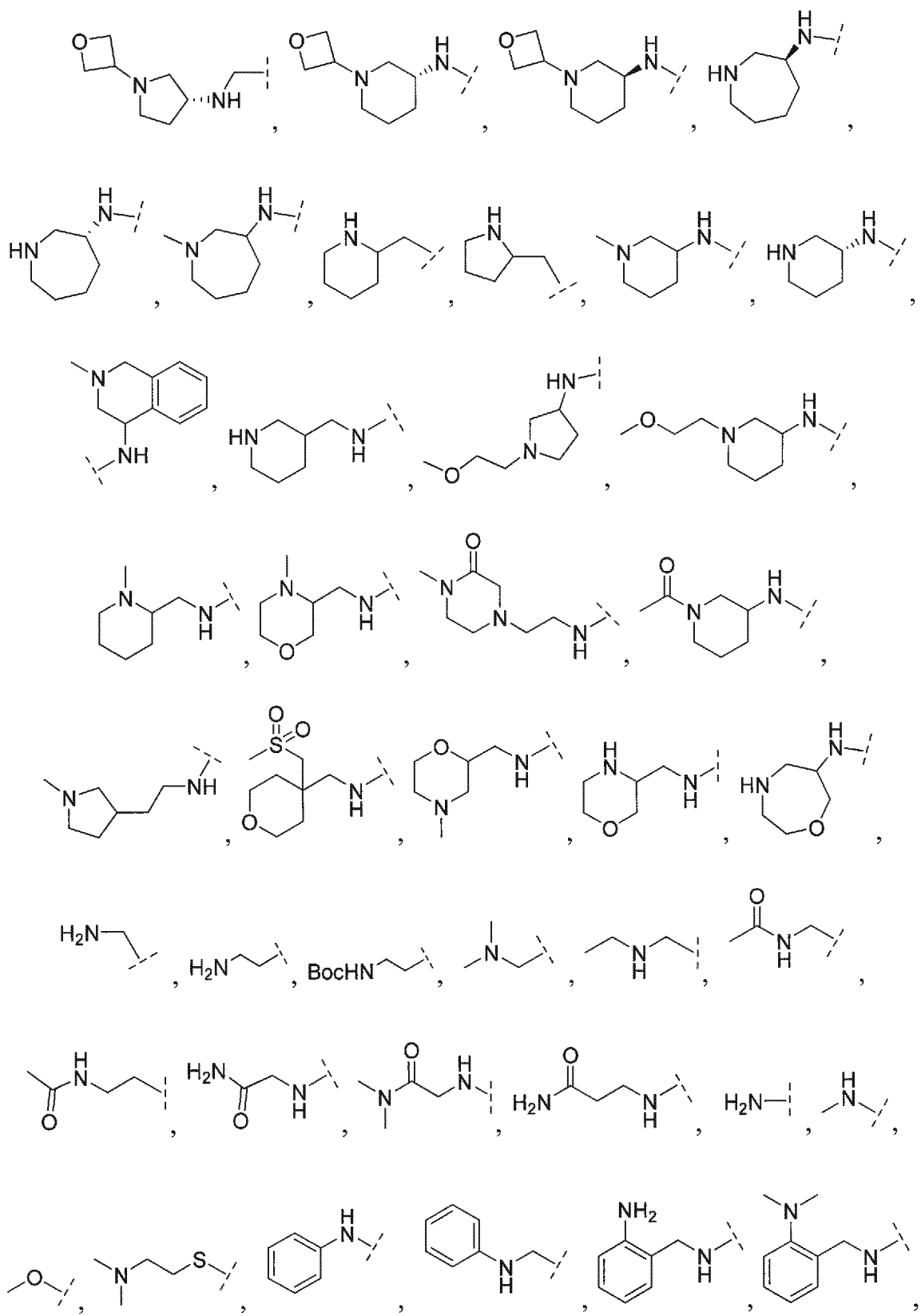


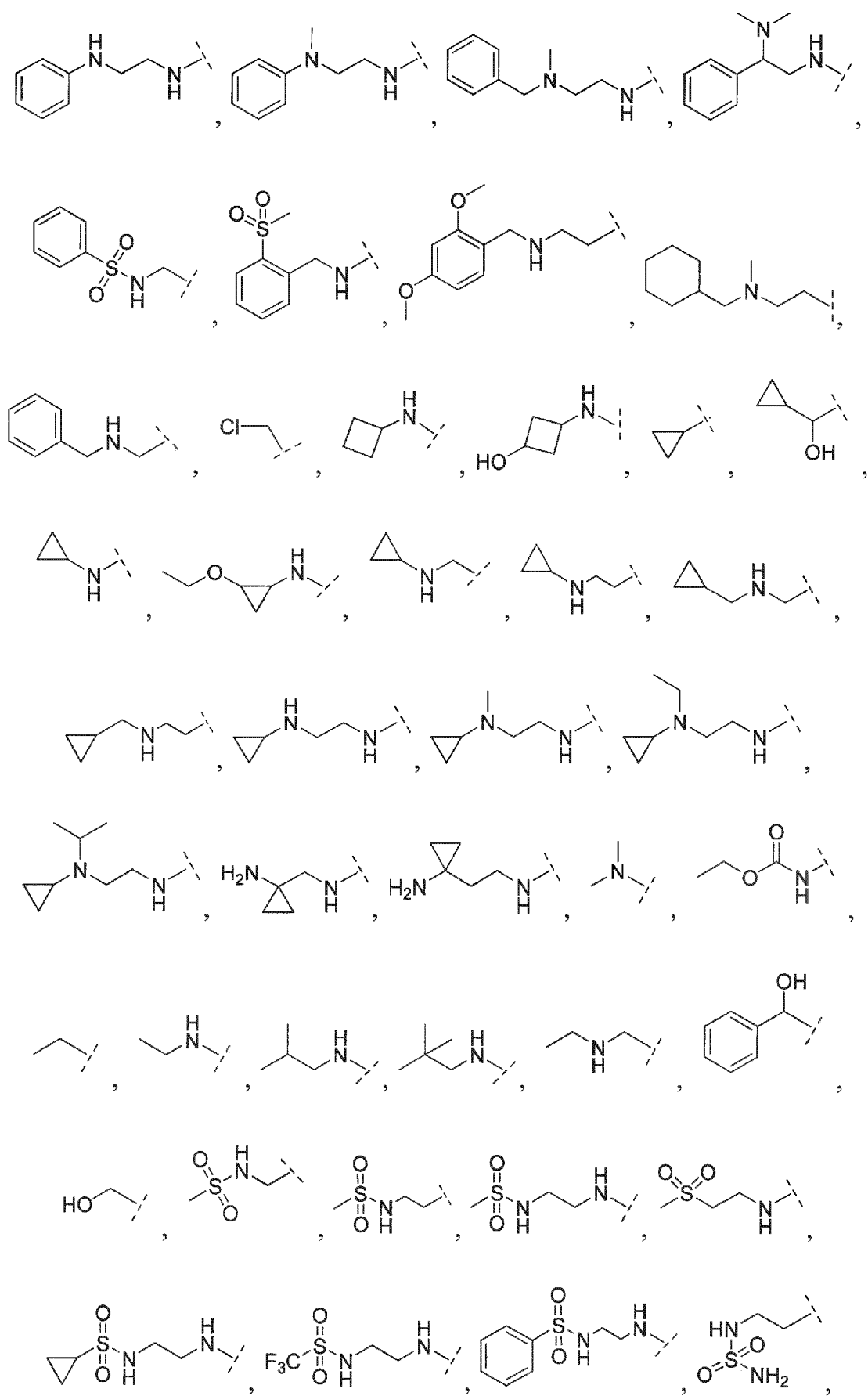


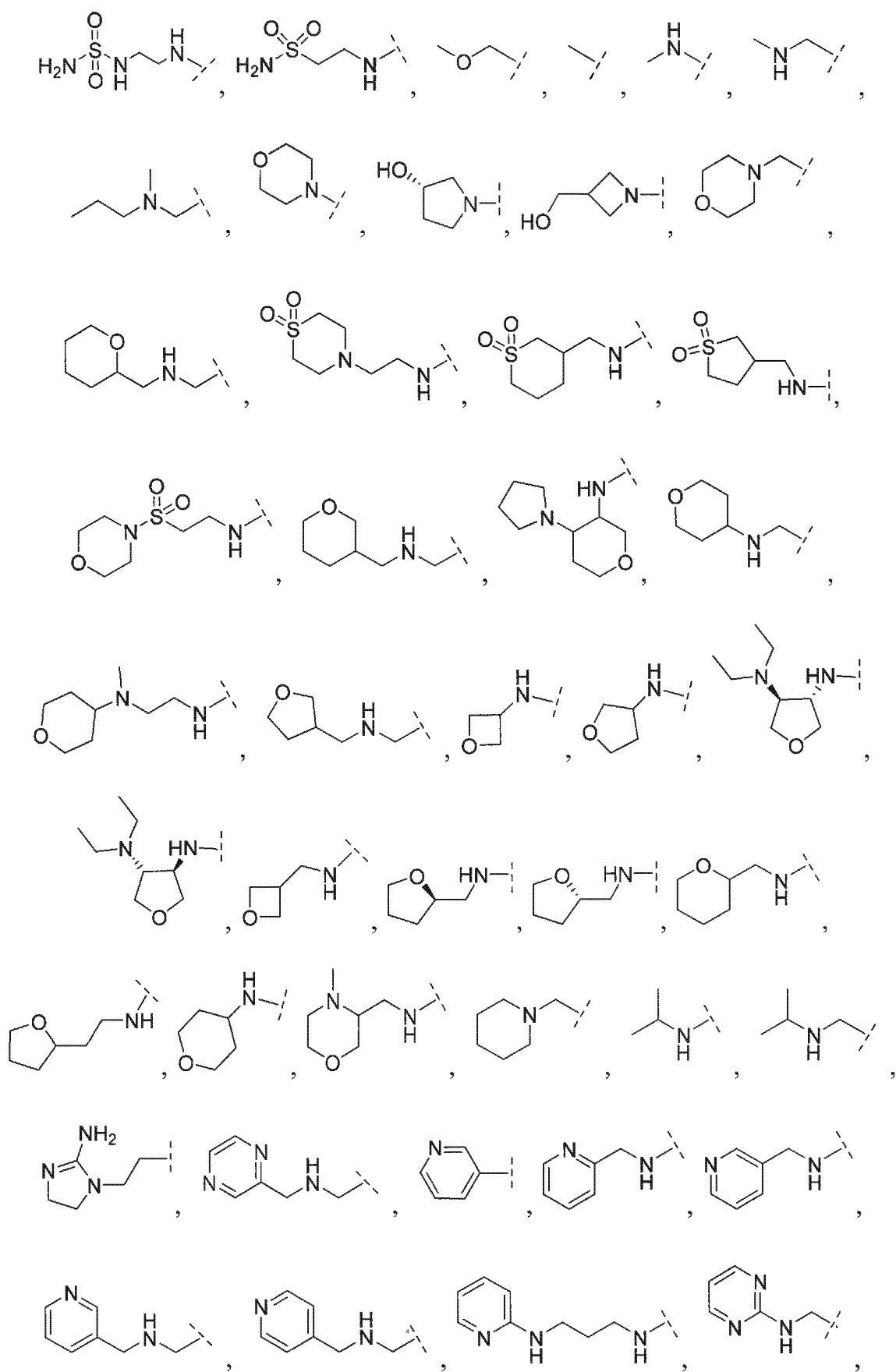




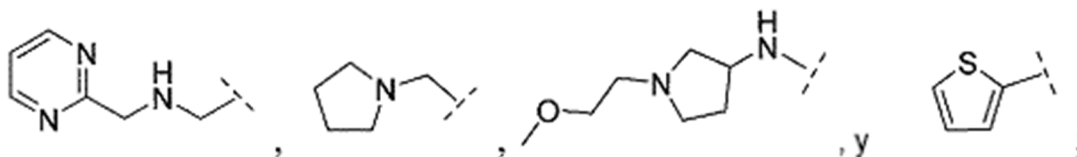








5



o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

10 **12.** El Compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-4-metilo-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-4-(trifluorometoxi)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
4-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-4-(trifluorometilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6-fluoro-*N'*-hidroxi-7-metilo-3*H*-benzimidazol-4-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
6-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
4-bromo-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-4,5-difluoro-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-bromofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-clorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-4-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-morpholmoetil)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4,5-difluoro-*N*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(hidroximetilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-(aminometilo)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-morfolino-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-
benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-morfolinopropano-2-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-metoxietilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-

- carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-idrossi-2-(1-metilpiperidina-3-ilo)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
5 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-idrossi-2-(idrossimetilo)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
2-(Aminometilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-idrossi-2'-(metilamino)metilo)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-4,5-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-2-((isopropilamino)metilo)-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
15 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
20 *N*-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-6,7-difluoro-*N'*-idrossi-2-(2-(metilamino)etilo)-1 *H*-benzo[d]imidazol-4-carboximidamida,
25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dietilamino)etilo)-4,5-difluoro-*N'*-idrossi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(5-cloro-2-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
30 *N*-(5-Bromo-2,4-difluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(5-cloro-2,4-difluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3,5-dicloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-2,4-difluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-ciclopropilo-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
35 *N'*-idrossi-*N*-(4-(trifluorometossi)fenilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(Benzofurano-4-ilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(Benzofurano-6-ilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(benzofurano-7-ilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(benzofurano-5-ilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
40 *N*-(5-Bromo-2-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-Bromo-5-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N'-idrossi-*N*-(3-(trifluorometossi)fenilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-fluoro-5-(trifluorometossi)fenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
45 *N*-(2,5-diclorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-ilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-(But-1-in-1-ilo)-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-(ciclopropilmetileno)-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
50 *N*-(3-Bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluoro-3-(trifluorometossi)fenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluoro-3-(prop-1-in-1-ilo)fenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-Bromo-4-clorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
55 *N*-(3,4-diclorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-clorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-Bromofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-ciano-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
60 *N*-idrossi-*N*-(4-(trifluorometossi)fenilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N'-idrossi-*N*-(3-metossifenilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluoro-3-isopropilfenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N'-idrossi-*N*-(*p*-tolilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N'-(3-Etilfenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
65 *N*-(3-Etilfenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-Etilfenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-(Difluorometossi)fenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,

N-Hidroxi-*N*-(3-(trifluorometiloxi)fenilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-Hidroxi-*N*-fenilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-Hidroxi-*N*-(naftaleno-2-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
5 *N*-(3-cloronaftaleno-2-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-Hidroxi-*N*-(naftaleno-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-cloronaftaleno-1-ilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-metilo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-etilo-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-ciclopropilo-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metoximetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-3-(2-(hidroximetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-ilo)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona,
15 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(morfolinometilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
2-((bencilamino)metilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2,2,2-trifluoroetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((ciclopropilamino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metoxipropilo)(metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
30 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-metoxibencilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-metoxietilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
35 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-(piridina-2-ilo)etilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-3-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((((tetrahidro-2*H*-pirano-2-ilo)metilo)amino))metilo)-1*H*-imidazo[4,5-
40 *b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((fenilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((((tetrahidro-2*H*-pirano-3-ilo)metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-
b]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((pirimidina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
45 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-morfolinopropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
50 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((piridina-4-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((pirazina-2-ilmetilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((((tetrahidrofurano-3-ilo)metilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-
55 *b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((2-(pirimidina-2-ilo)etilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
60 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-hidroxipropilo)amino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(pirrolidina-1-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(piperidina-1-ilmetilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((neopentilamino)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
65 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((2,2-difluoroetilo)amino)metilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
carboximidamida,

- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(((3-idrossi-2,2-dimetilpropilo)amino)metilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(((tiazol-2-ilmetilo)amino)metilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
5 *N*-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)metilo)acetamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(tiofeno-2-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(piridina-3-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(1 *H*-pirrol-2-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(1 *H*-imidazol-2-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(1 *H*-pirazol-5-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(4-metilo-1 *H*-imidazol-2-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(pirrolidina-2-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
15 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilamino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(fenilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(fenetilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-((2,2,2-trifluoroetilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(metilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
isopropilo 7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)carbamato,
etilo 7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)carbamato,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((ciclopropilmetilo)amino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3,3-difluorociclobutilo)amino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(etilamino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclobutilamino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
30 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(isopropilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(metilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2'-((2-morfolinoetilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
35 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(dimetilamino)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
2-(clorometilo)-*N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-idrossi-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)-*N'*-idrossi-2-(idrossimetilo)-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(1-idrossietilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
40 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(idrossi(fenilo)metilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(ciclopropilo(idrossi)metilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-idrossipropano-2-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2,2,2-trifluoro-1-idrossietilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
45 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(idrossimetilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-((metilamino)metilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
2-(Aminometilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(fenilosulfonamidometilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
50 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(metilsulfonamidometilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-((pirimidina-2-ilamino)metilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-idrossietilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
55 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dietilamino)etilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((ciclopropilmetilo)(metilo)amino)etilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((2,2-difluoroetilo)(metilo)amino)etilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
60 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-(metilamino)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
2-(2-aminoetilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-((2-metoxietilo)amino)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-morfolinoetilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
65 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-idrossi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,

- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)-1-hidroxi-1-etilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 5 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((isobutilamino)metilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-3-metilo-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-[2-(2-metoxietilamino)etilo]-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[3-(dimetilamino)propilo]-6,7-difluoro-*N'*-hidroxi-3 *H*-benzimidazol-4-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-fluoro-*N'*-hidroxi-2-(3-morfolina-4-ilpropilamino)-3 *H*-benzimidazol-4-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-[2-(dimetilamino)etilamino]-7-fluoro-*N'*-hidroxi-3 *H*-benzimidazol-4-carboximidamida,
- 15 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metilamino]-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)amino]-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(etilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(isopropilamino)etilo)-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(isobutilamino)etilo)-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(ciclopropilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((ciclopropilmetilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-3 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 2-(2-(2-amino-4,5-dihidro-1 *H*-imidazol-1-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
- 30 2-(2-aminoetilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-metoxietilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- tert*-butilo 2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilo)etilo)carbamato,
- 35 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 40 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-metilacepan-3-ilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 45 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-((2-metoxietilo)(metilo)amino)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2,2-difluoroetilo)(metilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 50 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclohexiletilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(tetrahidro-2 *H*-pirano-4-ilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 55 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2,2-difluoroetilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(oxetano-3-ilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 60 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((tetrahidro-2 *H*-pirano-4-ilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 3-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilo)amino)propanamida,
- N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2,2-difluoroetilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
- 65 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(metilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-

carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(2-metoxietilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-
 b]piridina-7-carboximidamida,
 2-((2-(acetidina-1-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 5 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-metoxipropilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-oxopyrrolidin-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(morfolinosulfonilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(morfolinoetilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 15 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilo(tetrahidro)-2*H*-pirano-4-ilo)amino)etilo)amino)-1 *H*-
 imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(isopropilo(metilo)amino)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 20 2-(((1-aminociclopropilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 2-((2-(1-aminociclopropilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 2-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[4,1,0]heptano-5-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 25 imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 2-((2-(7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-
 b]piridina-7-carboximidamida,
 (*R*)-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 30 (*S*)-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 2-((2-(2-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-ilo)etilo)amino)-*A'*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*n*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-
 b]piridina-7-carboximidamida,
 2-((2-(4-azaspiro[2,5]octan-4-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-
 35 7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-fluoroacetidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoroacetidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 40 2-((2-(4-azaspiro[2,4]heptano-4-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-
 b]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(3-fluoropiperidina-1-ilo)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(fenilamino)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 45 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilo(fenilo)amino)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-3-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-
 b]piridina-7-carboximidamida,
 50 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-etoxiciclopropilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 2-(2-(azepan-1-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 2-(2-(acetidina-1-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 55 (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
 (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(4-hidroxi-piperidina-1-ilo)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 60 carboximidamida,
N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-2-(2-(dimetilamino)etilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilsulfonamido)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-
 65 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(sulfamoi(amino)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,

N-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)etilo)acetamida,
N-(3-clorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(piperidina-1-ilo)etilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 5 (2-(7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoil')-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)etilo)carbamato de metilo,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((2,4-dimetoxibencilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 10 2-(2-(4-bencilpiperidina-1-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 2-(2-(3-azabicciclo[3,3,1]nonan-3-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 15 2-(2-(3-azabicciclo[3,2,1]octan-3-ilo)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida, (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(3-hidroxi-1-pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida, (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(3-hidroxi-1-pirrolidina-1-ilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-((metilsulfonilo)metilo)tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)metilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)bencilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 30 2-((1-acetilpiperidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((etilamino)metilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((dimetilamino)metilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 35 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((isopropilamino)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((metilamino)metilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 2-(aminometilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 40 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-metilpropilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-metilpropilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoil')-4,5-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilo)amino)acetamida,
 45 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-hidroxi-2-metilpropilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-hidroxiciclobutilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-(piridina-2-ilamino)propilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 50 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoyletil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 55 2-((2-(1*H*-pirazol-1-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilo)amino)-*N,N*-dimetilacetamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 60 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((4-(dimetilamino)butilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piperidina-3-ilmetilo)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 65 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,

- N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-morfolinoetilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-4-metoxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((piridina-2-ilmetilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 5 carboximidamida,
 2-((2-(1 *H*-pirazol-1-ilo)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1 *H*-pirazol-3-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((4,4,4-trifluorobutilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 10 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3,3,3-trifluoropropilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-metoxietoxi)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida, *n*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilo(metilo)amino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 15 imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilamino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(ciclopropilo(etilo)amino)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-
 7-carboximidamida,
 20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(4-fluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*n*-hidroxi-2'-((3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 25 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*n*-hidroxi-2'-((2-(3-metoxipiperidin-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(difluorometoxi)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
 30 (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
 (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidrofurano-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(tetrahidrofurano-2-ilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 35 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(piperidina-2-ilmetilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(1-(dimetilamino)propano-2-ilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilamino)propilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 40 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(dimetilamino)propilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(pirrolidina-2-ilmetilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
 45 *N*-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
 2-((2-aminoetilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
 50 *N*-(2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-2-
 ilo)amino)etilo)acetamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropanesulfonamido)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 55 benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 (2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-4,5-difluoro-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-2-
 ilo)amino)etilo)carbamato de metilo,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(sulfamoilamino)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
 60 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(fenilsulfonamido)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(cianoetilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3-etilureido)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-
 65 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piridina-2-ilmetilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-

carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((piridina-3-ilmetilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
 2-(((1-*H*-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
 2-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 2-((2-aminobencilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)bencilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1-*H*-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-metilpropilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)butilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(1-metilpirrolidina-2-ilo)etilo)amino)-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etilo)amino)-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilo-1-*H*-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
 2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)-*N*,*N*-
 dimetilacetamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(3-(hidroximetilo)acetidina-1-ilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((oxetano-3-ilmetilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(1-metilo-1-*H*-imidazol-2-ilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-
 7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-(piridina-2-ilamino)propilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(neopentilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(isobutilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidro-2-*H*-pirano-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((tetrahidrofurano-3-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-*N*-metilo-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 2-amino-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 2-amino-*N*-(3-clorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 2-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 2-amino-*N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dietilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((2-morfolinopropilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,*n*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-(dimetilamino)propano-2-ilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-
 1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-
 carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-
 benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,

5 *N*-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 10 *N*-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 15 *N*-(3-bromofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-4-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)propilo)amino)-5-fluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 2-((2-(bencilo(metilo)amino)etilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-((ciclohexilmetilo)(metilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 25 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilo(neopentilo)amino)etilo)-*N'*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(2-(ciclohexilo(metilo)amino)etilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 30 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilo((tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)metilo)amino)etilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilamino)etilo)amino)-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 35 2-(2-(bencilo(metilo)amino)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2-etilbutilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((ciclopropilmetilo)(metilo)amino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 40 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilo((tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)metilo)amino)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 2-(2-(((1,4-dioxan-2-ilo)metilo)(metilo)amino)etilo)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(2-(metilo(2-(tetrahidro-2*H*-pirano-4-ilo)etilo)amino)etilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 45 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilamino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(etilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 50 *N*-(2-((7-(*N*-(3-cloro-4)-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)etilo)acetamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(isopropilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 55 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropilo(2-hidroxietilo)amino)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 2-((2-aminoetilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((5-oxopirrolidina-3-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 60 2-(((1 *H*-pirazol-5-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)propilo)acetamida,
 65 2-((3-aminopropilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(sulfamoi(amino)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(fenilsulfonamido)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 (2-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)etilo)carbamato de metilo,

N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(trifluorometilo)sulfonamido)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 5 2-(((1 *H*-imidazol-2-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 2-(((1 *H*-imidazol-5-ilo)metilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 10 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((3-metilo-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(metilamino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 (3-((7-(*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxicarbamimidoilo)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-ilo)amino)propilo)carbamato de metilo,
 15 *N*-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-metoxi-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonamido)etilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-bromofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoiletilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
 20 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-(((1,3,4-oxadiazol-2-ilo-5-metilo)metilo)amino)-1 *H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((1-metilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 25 *N*-(3-bromofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-clorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 30 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-((3-morfolinopropilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 2-(((3*R*)-4-amino-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 35 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)-2-feniletilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 40 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclopentilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,3*S*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 45 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,3*R*)-3-(dimetilamino)ciclohexilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclobutilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 50 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexilamino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 55 (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 (*R*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-(piperidina-3-ilamino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 (*S*)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 60 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-(dimetilamino)-2-hidroxipropilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
 65 *N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1-(dimetilamino)ciclohexilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-metilazepan-3-ilo)amino)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-

carboximidamida, (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 5 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-isopropilpiperidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 10 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(3-metoxiacetidina-1-ilo)etilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida, (R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3R,4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 15 (S)-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 (R)-N-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-metilpiperidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 20 (S)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 (R)-2-(azepan-3-ilamino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(pirrolidina-3-ilamino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 25 (R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,4-dimetilpiperidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 30 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((morfolina-3-ilmetilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((3R,4S)-4-hidroxipirrolidina-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-(((1R,5R)-8-metilo-8-azabicciclo[3,2,1]octan-2-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 35 (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-2-(((hexahidro-1 H-pyrrolizin-7a-ilo)metilo)amino)-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 40 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3,3-dimetilacetidina-2-ilo)metilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((4-(pirrolidina-1-ilo)tetrahidro-2H-pirano-3-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 45 2-(((1S,2R)-2-aminociclohexilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-2-((2-metilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-ilo)amino)-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3S,4S)-4-(dietilamino)tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 50 2-(((1,4-oxazepan-6-ilo)amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-N'-hidroxi-1 H-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 55 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((3R,4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidina-3-ilo)amino)-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((3R,4R)-4-(dietilamino)tetrahidrofurano-3-ilo)amino)-N'-hidroxi-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-((2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 60 (R)-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N'-hidroxi-2-(((4-metilmorfolina-3-ilo)metilo)amino)-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)propilo)amino)-N'-hidroxi-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilpropilo)amino)-N'-hidroxi-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboximidamida,
 65 N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(2,5-dimetilmorfolino)etilo)amino)-N'-hidroxi-1 H-imidazo[4,5-b]piridina-7-

carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclopentilo)amino)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(dimetilamino)etilo)tio)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((2-(2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-sulfamoi-etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(metilsulfonilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((pirimidina-2-ilmetilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida, (r)-*N*-(3-clorofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
(R)-*N*-(3-bromofenilo)-4,5-difluoro-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-7-carboximidamida,
(S)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((1-ciclopropilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
(R)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)piperidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((2-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)etilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)etilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
2-((1-acetilpirrolidina-3-ilo)amino)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(metilsulfonilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((3-(metilsulfonilo)propilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofeno-3-ilo)metilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida,
N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2-((3-((4-fluorofenilo)sulfonilo)propilo)amino)-*N'*-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida, y
(R)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenilo)-*N'*-hidroxi-2-((1-(oxetano-3-ilo)pirrolidina-3-ilo)amino)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-7-carboximidamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en

- (I) un método de tratamiento de un ser humano, que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad o afección sensible o se cree que responde a la inhibición de la actividad IDO1;
- (II) un método para inhibir la actividad de una proteína IDO1;
- (III) un método para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas;
- (IV) un método para inhibir la inmunosupresión en un paciente; o
- (V) un método para tratar cáncer, infección viral, depresión, un trastorno neurodegenerativo, trauma, cataratas relacionadas con la edad, rechazo de trasplante de órganos o una enfermedad autoinmune en un paciente.

15. El Compuesto para uso de la reivindicación 14(V) en donde el método comprende además administrar a dicho paciente un agente antiviral, un quimioterapéutico, un inmunosupresor, radiación, una vacuna antitumoral, una vacuna antiviral, terapia con citoquinas o una quinasa de tirosina inhibidor, como un inhibidor del VHB o un inhibidor del VIH.

16. El compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en terapia.