

31
67

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/18520**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application;

☒ claims Nos. 18-20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-20 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4-7, 14, 16-17, 21-32
	No: Claims	1-3, 8-13, 15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	14
	No: Claims	1-13, 15-17, 21-32
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-17, 21-32
	No: Claims	

2. Citations and explanations

72
68

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/18520**

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 18-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: WO 91 00092 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 10 January 1991 (1991-01-10)
cited in the application
- D2: WO 91 19497 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 26 December 1991 (1991-12-26)
- D3: WO 99 59585 A (CAMDEN JAMES BERGER ;PROCTER & GAMBLE (US)) 25
November 1999 (1999-11-25)
- D4: FR-A-2 757 059 (RHONE POULENC RORER SA) 19 June 1998 (1998-06-19)

The present application describes imidazo[1,2-a]pyridine derivatives of the general formula I (claims 1-14), pharmaceutical compositions thereof (claims 15-17), a method of treatment by administering the compounds I (claims 18-20); processes for the preparation thereof (claims 21-26), the compounds I for use in therapy (claims 27-29), as well as the usage thereof for the preparation of a medicament (claims 30-32).

For the assessment of the present claims 18-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The compounds according to ex. 10-13 and 15-17 of D1 and those disclosed in ex. 1, 17 and 18 of D2 are detrimental for the novelty of claims 1-3, 8-13 and 15 (Article 33(2))

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/18520

74
70

PCT).

The problem of the present application was to provide further compounds which are useful in the prophylaxis and treatment of herpes viral infections.

This problem has been solved, can be seen in the description

As the documents D1 and D2 are silent with regard to an eventual antiviral activity of the compounds described therein, they have to be considered an accidental disclosure.

Heterocyclic compounds having anti-herpes activities are disclosed in D3 and D4, however these known compounds are benzimidazoles (D3) or bicyclic pyrrolo-derivatives (D4).

As imidazo[1,2-a]pyridines are thus a class of compounds which has never been suggested as being suitable for the treatment of herpes infections, those compounds which are novel and provide a solution to the problem cannot be considered obvious for the skilled man.

In this regard the following is noted:

The Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was described (cf. Guidelines C-III, 6.2); alternative variations have to be supported by a certain number of examples (s. Guidelines C-II, 4.9); In this case the breadth of the main claim represents a reasonable generalisation of what has been exemplified, and it can be reasonably assumed that every compound falling within its scope actually provides a solution to the problem underlying the invention.

Non-limiting terms like "Ay" and "Het" as used in the product claims of the present case are, however, speculative in the sense of Article 33(3) PCT: They include a great variety of structural possibilities not yet explored by the applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem underlying the present invention.

Non-limiting terms as cited above include

- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them cannot be predicted within the limits of qualitative structure-activity-relationship considerations,
 - mutagenic and/or toxic groups
- and also

78
71

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/18520

- known pharmacophoric groups with the same or a completely different activity which leads to hybrid molecules or bio-conjugates the actual biological activities of which are unpredictable (i.e. it cannot be foreseen, whether those molecules have to be considered obvious or provide a solution to the problem at all).

Moreover such extremely broad definitions may, depending on the prior art, create unnecessary overlap and selection situations.

The applicant is therefore invited to submit all information available to substantiate that all claimed compounds are an non-obvious solution to the problem underlying the application (cf. Article 33(3) PCT in conjunction with Articles 5 and 6 PCT) or, if necessary, to restrict the claims concerned appropriately.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can thus only be acknowledged for the subject-matter of claim 14.

Furthermore the following objections are raised:

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(II) PCT, the relevant background art disclosed in the document D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Claims and description are not in accordance with each other, as requested by Article 6 PCT, since the scope of the groups "alkyl", "cycloalkyl", "alkenyl", "cycloalkenyl" and "alkynyl" as defined in the description on p. 13 is broader than the skilled reader would expect it to be when reading the same terms in the claims (this reader would understand these groups as being unsubstituted).

76
72

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

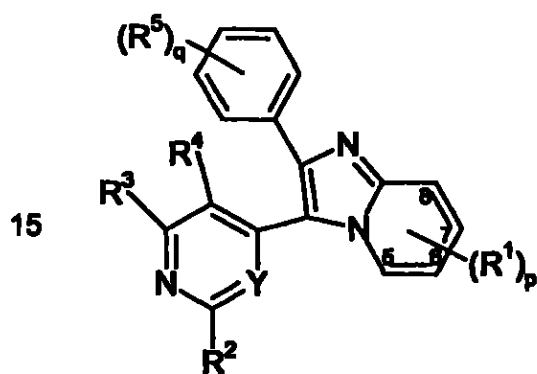
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I), en donde todas las variables son como se definen aquí, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, procedimientos para preparar los mismos y uso como agentes farmacéuticos.



20

25

DERIVADOS DE IMIDAZO'1,2-A-PIRIDINA PARA LA PROFILAXIS Y
EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES POR HERPES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y el uso de estos compuestos en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos para la profilaxis y el
10 tratamiento de infecciones virales por herpes.

De los virus de ADN, aquellos del grupo de herpes son las fuentes de la enfermedad viral más común en seres humanos. El grupo incluye virus de herpes simple tipos 1 y 2 (HSV), virus zóster de varicela (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr
15 (EBV), virus de herpes humano tipo 6 (HHV-6), virus de herpes humano tipo 7 (HHV-7), y virus de herpes humano tipo 8 (HHV-8). Los virus HSV-1 y HSV-2 son algunos de los agentes infecciosos más comunes en el hombre. La mayoría de estos virus son capaces de persistir en células neurales del huésped; una vez infectados, los
20 individuos están en riesgo de manifestaciones clínicas recurrentes de infección, lo cual puede ser tanto física como fisiológicamente angustiante.

Los virus de herpes simples (HSV-1 y -2) son los agentes causantes de herpes labialis y herpes genitales. La infección por
25 HSV por lo regular se caracteriza por lesiones extensas y

debilitantes de la piel, boca y/o genitales. Las infecciones primarias pueden ser subclínicas, aunque tienen a ser más severas que las infecciones en individuos previamente expuestos al virus. La infección ocular por HSV puede conducir a queratitis o cataratas, poniendo en peligro así la vista del huésped. La infección en los recién nacidos, en pacientes inmuno-comprometidos o la penetración de la infección en el sistema nervioso central puede ser fatal. En los Estados Unidos solamente, 40 millones de individuos están infectados con HSV-2, un número que se espera se incremente a 60 millones en el año 2007. Más del 80% de los individuos infectados con HSV-2 están inconscientes de que llevan y expanden el virus, y de aquellos diagnosticados menos del 20% recibieron terapias orales. El resultado neto es que menos del 5% de la población infectada es tratada. Asimismo, de los 530 millones de individuos en todo el mundo quienes portan el virus de HSV-1, el 81% de la población sintomática permanece sin tratamiento. No existe ninguna cura para la infección por HSV, y una vez infectados, los individuos portan el virus durante su vida en un estado latente o dormido. La reactivación del virus de la latencia ocurre periódicamente y puede ser activado por tensión, factores ambientales, y/o supresión del sistema inmune huésped. Actualmente, el uso de análogos de nucleósidos tales como valaciclovir (Valtrex®) y aciclovir (Zovirax) es el estándar de cuidado para manejar brotes de virus de herpes genitales.

El virus zóster de varicela (VZV) (también conocido como el

virus de herpes zóster) es un virus de herpes que ocasiona varicela y herpes. La varicela es la enfermedad primaria producida en un huésped sin inmunidad, y en niños pequeños usualmente es una enfermedad moderada caracterizada por salpullido vesicular y fiebre.

- 5 El herpes o zoster es la forma recurrente de la enfermedad que ocurre en adultos quienes previamente fueron infectados con VZV. Las manifestaciones clínicas del herpes se caracterizan por neuralgia y salpullido vesicular en la piel que es unilateral y dermatómico en distribución. La diseminación de la infección puede
10 conducir a parálisis o convulsiones. Puede ocurrir, en las meninges que quedan afectadas. El virus VZV es de aspecto serio en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores para propósitos de trasplante o para el tratamiento de neoplasia maligna y es una seria complicación en pacientes con SIDA debido a su sistema inmune
15 dañado.

En común con otros virus de herpes, la infección con CMV conduce a la asociación del virus y huésped durante toda la vida. La infección congénita que sigue a la infección de la madre durante el embarazo puede dar surgimiento a efectos clínicos tales como
20 muerte o enfermedad total (microcefalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, retraso mental), retinitis que conduce a ceguera o, en formas menos severas, falla para tener éxito, y susceptibilidad a infecciones de pecho y oído. La infección por CMV en pacientes quienes están inmuno-comprometidos, por ejemplo, como resultado
25 de una malignidad, tratamiento con fármacos inmunosupresores

después de trasplante o infección con el virus e inmunodeficiencia humana, puede dar surgimiento a retinitis, neumonitis, trastornos gastrointestinales y trastornos neurológicos. La infección por CMV también está asociada con enfermedades y condiciones
5 cardiovasculares que incluyen restonosis y aterosclerosis.

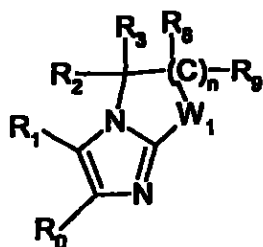
La enfermedad principal causada por EBV es mononucleósis infecciosa aguda o crónica (fiebre glandular). Ejemplos de otras enfermedades por EBV o asociada con EBV incluyen enfermedad linfoproliferativa, la cual frecuentemente ocurre en personas con
10 deficiencia inmune celular congénita o adquirida, enfermedad linfoproliferativa enlazada a X, la cual ocurre principalmente en niños jóvenes, tumores de célula B asociados con EBV, enfermedad de Hodgkin, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma que no es de Hodgkin, timomas y leucoplaquia vellosa oral. Las infecciones
15 por EBV también se han encontrado en asociación con una variedad de tumores derivados de célula epitelial de los tractos respiratorios superior e inferior, incluyendo los pulmones. La infección por EBV también ha sido asociada con otras enfermedades y condiciones que incluyen síndrome de fatiga crónica, esclerosis múltiples, y
20 enfermedad de Alzheimer.

Se ha mostrado que HHV-6 es un agente causante de Infantum subitum, en niños y de rechazo de riñón y neumonía intersticial en riñón y pacientes con trasplante de médula ósea, respectivamente, y puede ser asociado con otras enfermedades tales como esclerosis
25 múltiple. También existe la evidencia de represión de cuentas de

célula del tallo en pacientes con trasplante de médula ósea. El HHV-7 es de etiología de enfermedad no determinada.

El virus de hepatitis B (HBV) es un patógeno viral de gran importancia mundial. El virus está etiológicamente asociado con carcinoma hepatocelular primario y se cree que ocasiona un 80% del cáncer de hígado en el mundo. Los efectos clínicos de infección con HBV varían de dolor de cabeza, fiebre, malestar, náuseas, vómito, anorexia y dolores abdominales. La replicación del virus usualmente se controla a través de la respuesta inmune, con un curso de recuperación durando semanas o meses en seres humanos, pero la infección puede ser más severa conduciendo a enfermedad del hígado crónica persistente como la presentada anteriormente.

La publicación de PCT número WO 91/00092 de SmithKline Becham Corp., se refiere a compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de la fórmula (I):



en donde:

W₁ es (CR₄R₅)-(CR₆R₇)-, CT₅=CR₇-, -N=CR₇-, -S(O)_m- o -O-; uno de R₁ y R₆ es 4-piridilo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-4-piridilo, siempre que cuando R₁ sea alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-4-piridilo, el sustituyente alquilo está localizado en la

posición 2 del anillo piridina, y el otro del R₁ y R₂ es:

(a) fenilo o fenilo monosustituido, en donde dicho sustituyente es alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 3 átomos de carbono, 1-alquenil-1-tio de 2 a 5 átomos de carbono, 1-alquenil-1-sulfinilo de 2 a 5 átomos de carbono, 2-alquenil-1-tio de 3 a 5 átomos de carbono, 2-alquenil-1-sulfinilo de 3 a 5 átomos de carbono, 1-aciloxi-1-alquiltio, alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o Z, en donde Z es -S-S-Z₁ y Z₁ es fenilo o alquilo de 1 a 9 átomos de carbono; o

(b) fenilo disustituido, en donde dichos sustituyentes son independientemente alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

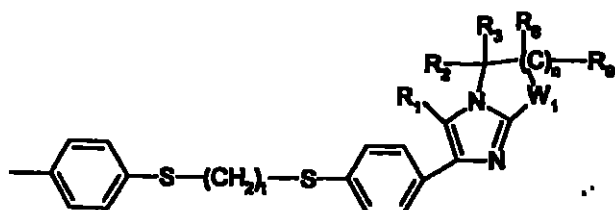
(c) fenilo disustituido, en donde uno de dichos sustituyentes es alquilsulfinilo de 1 a 3 átomos de carbono, 1-alquenil-1-tio de 2 a 5 átomos de carbono, 1-alquenil-1-sulfinilo de 2 a 5 átomos de carbono, 2-alquenil-1-tio de 3 a 5 átomos de carbono, alquenil-1-sulfinilo de 3 a 5 átomos de carbono, o 1-aciloxi-1-alquiltio, y el otro es alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o

(d) fenilo disustituido, en donde los sustituyentes son iguales y son alquilsulfinilo de 1 a 3 átomos de carbono, 1-alquenil-1-tio de 2 a 5 átomos de carbono, 1-alquenil-1-sulfinilo de 2 a 5 átomos de carbono, 2-alquenil-1-tio de 3 a 5 átomos de carbono, 2-

alquenil-1-sulfinilo de 3 a 5 átomos de carbono, o 1-aciloxi-1-alquiltio, o en donde los sustituyentes en conjunto forman un grupo metilenodioxi; o

(e) fenilo monosustituido, en donde dicho sustituyente es:

5



10

t es 0 o 1; W_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son como se definieron aquí;

siempre que:

1) cuando W_1 es $-(CR_4R_5)-(CR_6R_7)-$, entonces

15

n es 0 o 1;

y R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son independientemente -H o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono; y cuando R_1 o R_6 es 4-piridilo, el otro de R_1 y R_6 es distinto a fenilo sustituido con monoalcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o fenilo monosustituido con halógeno; o cuando n es 0, R_4 y R_5 juntos son oxo; R_4 y R_5 ambos son fluoro, o uno de R_4 y R_5 es H y el otro es OH;

20

2) cuando W_1 es $-CR_5=CR_7-$ o $-N=CR_7-$, entonces

n es 1;

25

R_3 , R_5 , R_7 y R_9 son independientemente -H o alquilo de 1 a 2

átomos de carbono; y

R_2 y R_8 juntos representan un doble enlace en el anillo B, de manera que el anillo B es un anillo piridina aromático o anillo pirimidina;

5 3) cuando W_1 es $-S(O)_m-$, entonces

m es 0, 1 o 2;

n es 1 o 2;

R_3 y R_9 son independientemente $-H$ o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

10 R_2 y R_8 son independientemente $-H$ o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono o R_2 y R_8 juntos representan un doble enlace en el anillo B, de manera que el anillo B es un anillo tiazol aromático;

además siempre que:

15 (a) cuando R_2 y R_8 son independientemente $-H$ o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono y R_1 o R_6 es 4-piridilo, entonces el otro de R_1 y R_6 es distinto a fenilo substituido con monoalcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o fenilo monosubstituido con halógeno; y

(b) cuando R_2 y R_8 juntos representan un doble enlace en el
20 anillo B, de manera que el anillo B es un anillo tiazol aromático, el grupo m es 0 y n es 1; y

4) cuando W_1 es $-O-$, entonces

n es 1;

25 R_3 y R_9 son independientemente $-H$ o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono; y

R_2 y R_3 juntos representan un doble enlace en el anillo B, de manera que el anillo B es un anillo oxazol aromático; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la inhibición de interleucina-1 y producción de factor de necrosis tumoral a través de monocitos y/o macrófagos.

La patente de E. U. A. No. 5,498,774 y la patente Europea No. 0 404 190 de Mitsudera y otros, se refieren a compuestos heterocíclicos condensados de la fórmula (I):

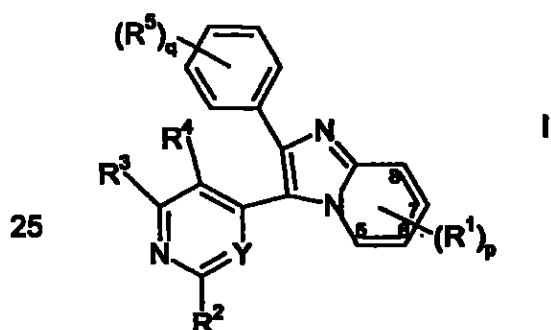
10



en donde Q es un grupo heterocíclico condensado que tiene un átomo de nitrógeno en la cabeza del puente, que está no sustituido o sustituido, X es un átomo de hidrógeno o un grupo enlazado a través de C, O, S o N, e Y es un grupo atrayente de electrones; o su sal que es útil como un químico agrícola.

COMPENDIO DE LA INVENCION

20 La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)Ar$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $R^{10}O-S(O)_nR^8$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos heterogéneos;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR^8 , $-C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^8R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$,

$-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$, $-R^{10}NHSO_2R^9$ y $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, 5 cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

10 Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, 15 $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

n es 0, 1 o 2;

Y es N o CH;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, 20 $-OR^7$, $-OAY$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^7$, $R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del 25 grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

89
85

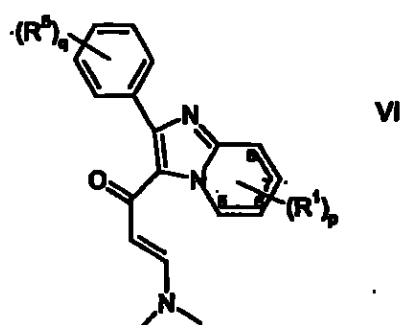
- cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, 5 -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, ciano, nitro y azido; o
- 10 dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde cuando Y es CH, R³ no es -NR⁷Ay; y sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales.
- 15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, la composición farmacéutica además comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéutica además comprende un
- 20 agente antiviral seleccionado del grupo que consiste de aciclovir y valaciclovir.

La presente invención también proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal. El método comprende administrar una cantidad 25 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una

sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. La infección viral por herpes puede ser cualquiera del virus de herpes simple 1, virus de herpes simple 2, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus zoster de varicela, virus de herpes humano 6, virus de herpes de humano 7 y virus de herpes humano 8.

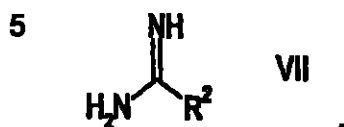
La presente invención también proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con una infección viral por herpes en un animal. El método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar compuesto de la fórmula (I), en donde Y es N; R² se selecciona del grupo que consiste de alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, -S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; y R³ y R⁴ ambos son H. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):

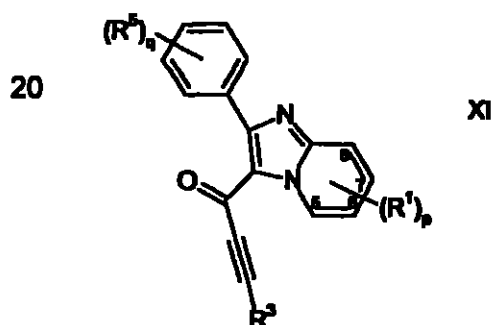


91
8

en donde p , R^1 , q , y R^6 son como se definieron anteriormente junto con los compuestos de la fórmula (I);
con un compuesto de la fórmula (VII):



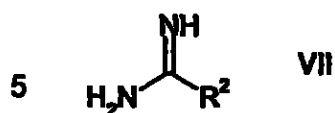
En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) en donde Y es N; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$; R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NHR^8$, $-NR^7R^8$ (en donde R^7 y R^8 no son H), $-R^{10}OR^7$ y $-R^{10}NR^7R^8$; y R^4 es H. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI):



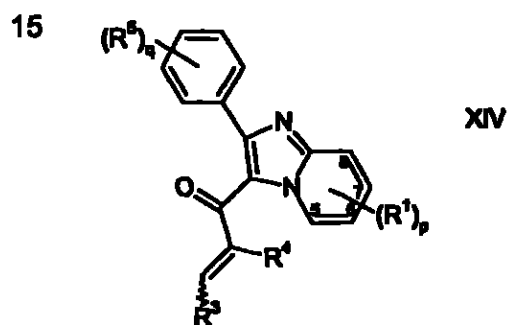
25 en donde p , R^1 , q y R^6 son como se definieron anteriormente junto

con los compuestos de la fórmula (I);

con un compuesto de la fórmula (VII):



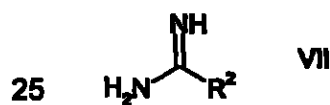
La presente invención proporciona otro procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I), en donde Y es N y R² se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAy, -S(O)_nNR⁷R⁸, -S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV):



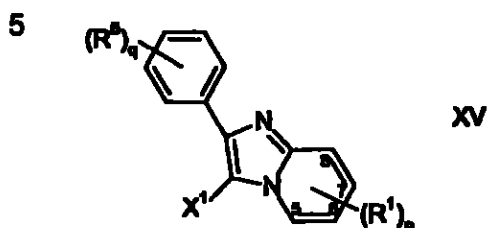
20

en donde p, R¹, R³, R⁴, 1 y R⁵ son como se definieron anteriormente junto con los compuestos de la fórmula (I);

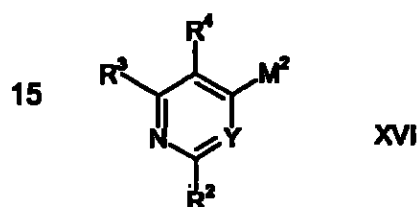
con un compuesto de la fórmula (VII):



La presente invención proporciona otro procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I). El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV):



10 en donde p, R¹, q y R⁵ son como se definieron anteriormente junto con los compuestos de la fórmula (I) y X¹ es halógeno; con un compuesto de la fórmula (XVI):



en donde Y, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente junto con los compuestos de la fórmula (I) y M² se selecciona del grupo
20 que consiste de -B(OH)₂, -B(ORa)₂, -B(Ra)₂, -Sn(Ra)₃, Zn-halogenuro, ZnRa, y Mg-halogenuro, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo y halogenuro es halógeno.

La presente invención proporciona un compuesto radiomarcado de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
25 derivado fisiológicamente funcional del mismo. En una modalidad, la

presente invención proporciona un compuesto titulado de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto biotinilado de la fórmula (I) o
5 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en terapia.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula
10 (I) para utilizarse en la profilaxis o tratamiento o una infección viral por herpes en un animal, particularmente un ser humano.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con una infección viral por herpes en un
15 animal, particularmente un ser humano.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal, particularmente un ser humano.

20 La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de condiciones o enfermedades asociadas con una infección viral por herpes en un animal, particularmente un ser humano. La presente invención también proporciona una
25 composición farmacéutica que comprende un compuesto de la

fórmula (I) para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de una infección viral por herpes en un animal, particularmente un ser humano.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza aquí, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de la fórmula (I) representa un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. Similarmente, con respecto a intermediarios que se pueden aislar tales como, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (VI), (XI), (XIV), y (XV), la frase "un compuesto de la fórmula (número)" significa un compuesto que tiene la fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales del mismo.

Como se utiliza aquí, los términos "alquilo" (y alquilleno) se refieren a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y ter-butilo. Ejemplos de "alquilleno" como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno e isobutileno. "Alquilo" y "alquilleno" también incluyen alquilo sustituido y alquilleno sustituido. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

que consiste de mercapto, nitro, ciano y halógeno. Perhaloalquilo, tal como trifluorometilo es un grupo alquilo particular.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y ningún doble enlace de carbono-carbono. "Cicloalquilo" incluye a manera de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cicloalquilo también incluye cicloalquilo sustituido. El cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido en cualquier carbono(s) disponible con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de mercapto, nitro, ciano, halógeno y alquilo.

Como se utiliza aquí, el término "alquenilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y por lo menos uno y hasta tres dobles enlaces de carbono-carbono. Ejemplos de "alquenilo" como se utiliza aquí, incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo. "Alquenilo" también incluye alquenilo sustituido. Los grupos alquenilo opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier carbon(s) disponible con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de mercapto, nitro, ciano, halógeno y alquilo.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquenilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique otra cosa) y hasta 3 dobles enlaces de carbono-carbono. "cicloalquenilo" incluye a manera de ejemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. "Cicloalquenilo"

también incluye cicloalquenilo sustituido. El cicloalquenilo opcionalmente puede ser sustituido en cualquier carbono(s) disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de mercapto, nitro, ciano, halógeno y alquilo.

5 Como se utiliza aquí, el término "alquinilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contiene de 2 a 8 átomos de carbono y por lo menos uno y hasta 3 triples enlaces de carbono-carbono. Ejemplos de "alquinilo" como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a etinilo y propinilo. "alquinilo" también incluye
10 alquinilo sustituido. Los grupos alquinilo opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier carbono(s) disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de mercapto, nitro, ciano, halógeno y alquilo.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a los elementos flúor,
15 cloro, bromo y yodo.

El término "Ar" se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos bicíclicos fusionados que tienen de 5 a 12 átomos de carbono (a menos que se especifique otra cosa) y que tienen por lo menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo
20 particulares incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. "Arilo" también incluye arilo sustituido. Los grupos arilo opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier carbono(s) disponible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquilhidroxilo, mercapto,
25 cicloalquenilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquilhidroxilo, mercapto,

amino, alquilamina, cicloalquilamina, Het, amidina, carboxi, carboxamida, sulfonamina, ciano, nitro y azido. Los grupos arilo preferidos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, fenilo y fenilo sustituido.

- 5 El término "heterocíclico" (o "heterociclo") se refiere a grupos no aromáticos saturados o no saturados monocíclicos y grupos aromáticos bicíclicos fusionados, que tienen el número específicos de miembros y que contienen 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S. Ejemplos de grupos heterocíclicos
- 10 particulares incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, oxetano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, tetrahidropirimidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares.
- 15 "Heterocíclico" también incluye heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier carbono(s) disponible o átomos heterogéneos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
- 20 halógeno, alquilo (incluyendo perhaloalquilo) alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxil, alcoxi, cicloalcoxi, alquilhidroxil, mercapto, amino, alquilamina, cicloalquilamina, Het, amidina, carboxi, carboxamida, sulfonamida, ciano, nitro y azido. Los grupos heterocíclicos preferidos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y
- 25 piperazina, y sus variantes sustituidas.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos y grupos bicíclicos fusionados aromáticos (en donde por lo menos un anillo es aromático) que tienen el número especificado de miembros y que contienen 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos seleccionados de N, O y S. Ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, tetrazol, triazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, izoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol e indazol.

10 "Heteroarilo" incluye heteroarilo sustituido. Los grupos heteroarilo opcionalmente pueden estar sustituidos con cualquier carbono(s) disponible o átomos heterogéneos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo (incluyendo perhaloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

15 hidroxil, alcoxi, cicloalcoxi, alquilhidroxil, mercapto, amino, alquilamina, cicloalquilamina, Het, amidina, carboxil, carboxamida, sulfonamida, ciano, nitro y azido. Los grupos heteroarilo preferidos de acuerdo con la presente invención, incluyen, pero no se limitan a piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol y pirimidina, y sus

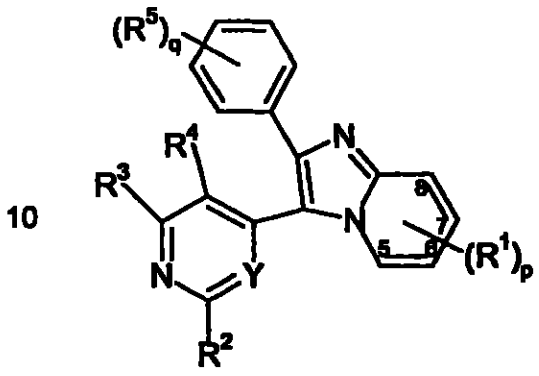
20 variantes sustituidas.

El término "miembros" (y sus variantes, por ejemplo, "en miembros") en el contexto de grupos heterocíclicos y heteroarilo se refiere a los átomos totales, carbono y átomos heterogéneos N, O y/o S, que forman el anillo. De esta manera, un ejemplo de un anillo

25 heterocíclico de 6 miembros es piperidina. Y un ejemplo de un anillo

heteroarilo de 6 miembros es piridina. Como se utiliza aquí, el término "opcionalmente" significa que el evento(s) subsecuentemente descrito puede o no ocurrir, e incluye tanto eventos que ocurren como eventos que no ocurren.

5 La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



en donde:

15 p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)Ar$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $R^{10}O-S(O)_nR^8$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ar$,

25

$-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$,
 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$,
 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, ciano, nitró y azido; o

dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales
 5 están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un
 anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos
 heterogéneos;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste de H, alquilo,
 10 cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$,
 $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$, $-R^{10}NHCO_2R^9$ y
 15 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste de H, alquilo,
 cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-
 10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

20 cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona
 independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo,
 alquínilo, cicloalquilo y cicloalquénilo;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

25 R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno,

alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR⁷, -OAY, OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAy, -S(O)_nNR⁷R⁸, -S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay;

5 n es 0, 1² o 2;

Y es N o CH;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -C(O)R⁷, -C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸,
10 -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁷, R¹⁰OAY, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay,
15 -OR¹⁰Het, -C(O)R⁸, -C(O)AY, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -S(O)_nR⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰C(O)R⁸,
20 -R¹⁰CO₂R⁸, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R⁵ adyacentes junto con los átomos a los cuales están
25 unidos forman un cicloalquilo o arillo de 5 a 6 átomos de carbono;

en donde cuando Y es CH, R³ no es -NR⁷Ay;

y sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales.

En una clase de compuestos de la fórmula (I), Y es CH. En otra
5 clase de compuestos de la fórmula (I), Y es N.

En una clase particular de compuestos de la fórmula (I), p es 0,
1, 2 o 3. En otra modalidad, p es 0, 1 o 2. En una modalidad
particular, p es 1 o 2. En una modalidad particular, p es 1. En otra
modalidad particular p es 2. En una modalidad, p es 2 y
10 opcionalmente dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los
cuales están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 6 miembros o un
grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros. La frase "dos grupos R¹
adyacentes" se refiere a dos grupos R¹, cada uno unido a átomos de
carbono adyacentes en el anillo imidazol-piridina. En la modalidad en
15 donde dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los cuales
están unidos forman un cicloalquilo o grupo heterocíclico, p
típicamente es 2, 3 o 4; más típicamente 2.

R¹ puede estar en la posición 5, 6, 7 u 8. En una modalidad, p
es 1 y R¹ está en la posición C-8. En una modalidad, p es 1 y R¹ está
20 en la posición C-8. En una modalidad, p es 2 y uno de R¹ está en la
posición C-8 y en otro R¹ está en la posición C-6.

Una clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos
compuestos definidos en donde por lo menos un grupo R¹ contiene
una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (en una modalidad, por
25 lo menos un grupo R¹ contiene una porción heterocíclica o

heteroarilo) y 2 grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un grupo cicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocíclico de 5 o 6 miembros. Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en donde p es 3 o 4, por lo menos un grupo R^1 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (en una modalidad, por lo menos un grupo R^1 contiene una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros o heterocíclico de 5 o 6 miembros. Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en donde ningún grupo R^1 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o en una modalidad ningún grupo R^1 contiene una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un grupo cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heterocíclico de 5 o 6 miembros. Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en donde p es 2, 3 o 4, ningún grupo R^1 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o en una modalidad ningún grupo R^1 contiene una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

Ejemplos de modalidades en donde R^1 contiene una porción heterocíclica o heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste de

Het, -OHet, -OR¹⁰Het, -C(O)Het, -C(O)NHR¹⁰Het, -S(O)_nHet, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Het, -R¹⁰O-C(O)Het, -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het, a cualquier subgrupo de los mismos. Ejemplos de modalidades en donde R¹ contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo se seleccionan

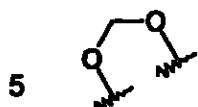
5 del grupo que consiste de Ay, Het, -OAY, -OR¹⁰AY, -OHet, -OR¹⁰Het, -C(O)AY, -C(O)Het, -C(O)NR⁷AY, -C(O)NHR¹⁰AY, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(NH)NR⁷AY, -S(O)_nAY, -S(O)_nHet, -S(O)₂NR⁷AY, -NR⁷AY, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰AY, -R¹⁰Het, -R¹⁰O-C(O)AY, -R¹⁰O-C(O)Het, -R¹⁰C(O)NR⁷AY, -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het y

10 -R¹⁰NR⁷AY, o cualquier subgrupo de los mismos. Ejemplos de modalidades en donde ningún R¹ contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, -OR⁷, -C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(S)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -S(O)_nR¹⁰, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰C(O)R⁸, -R¹⁰O-S(O)_nR⁸, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰C(O)R⁸, -R¹⁰CO₂R⁸, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, ciano, nitro y azido, o cualquier subgrupo de los mismos.

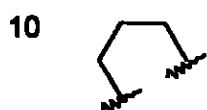
20 En las modalidades en donde dos grupos R¹ adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterocíclico de 5 o 6 miembros teniendo 1 o 2 átomos heterogéneos cada grupo R¹ puede ser igual o diferente y se puede seleccionar del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, -OR⁷, -S(O)_nR⁸ y -NR⁷R⁸. Por ejemplo, en una modalidad

25

dos grupos R^1 adyacentes son $-OR^7$ y junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo heterocíclico tal como:

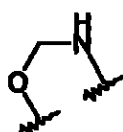


En otra modalidad, dos grupos R^1 adyacentes son alquilo y junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo tal como:



En otra modalidad, dos grupos R^1 adyacentes se definen como $-OR^7$ y $-NR^7R^8$, respectivamente, y junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un grupo heterocíclico tal como:

15



20 A partir de estos ejemplos, se pueden averiguar fácilmente modalidades adicionales por aquellos expertos en la técnica.

En una modalidad, dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros
25 conteniendo 1 o dos átomos heterogéneos.

En una modalidad, cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-O Ay$, $-OR^{10} Ay$, $-OHet$, $-OR^{10} Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O) Ay$, $-C(O) Het$, $-CO_2 R^{10}$,
5 $-C(O) NR^7 Ay$, $-C(O) NHR^{10} Ay$, $-C(O) NHR^{10} Het$, $-C(S) NR^8 R^{11}$, $-C(NH) NR^7 R^8$, $-C(NH) NR^7 Ay$, $-S(O)_n R^8$, $-S(O)_n Ay$, $-S(O)_n Het$, $-S(O)_2 NR^7 R^8$, $-S(O)_2 NR^7 Ay$, $-NR^7 R^8$, $-NR^7 Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10} Ay$, $-NHR^{10} Het$, $-R^{10} cicloalquilo$, $-R^{10} Ay$, $-R^{10} Het$, $-R^{10} O-C(O) R^8$, $R^{10} O-C(O) Ay$, $-R^{10} O-C(O) Het$, $-R^{10} O-S(O)_n R^8$, $-R^{10} OR^8$, $-R^{10} C(O) R^8$,
10 $-R^{10} CO_2 R^8$, $-R^{10} C(O) NR^8 R^{11}$, $-R^{10} C(O) NR^7 Ay$, $-R^{10} C(O) NHR^{10} Het$, $-R^{10} C(S) NR^8 R^{11}$, $-R^{10} C(NH) NR^8 R^{11}$, $-R^{10} SO_2 R^8$, $-R^{10} SO_2 NR^8 R^{11}$, $-R^{10} SO_2 NHCOR^8$, $-R^{10} NR^7 R^8$, $-R^{10} NR^7 Ay$, $-R^{10} NHC(NH) NR^8 R^{11}$, ciano, nitro y azido; o dos grupos R^1 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un
15 cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos heterogéneos.

En una modalidad, cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo de consiste de halógeno, alquilo, cicloalquilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-C(O) R^8$, $-C(O) Het$, $-CO_2 R^8$, $-C(O) NR^7 R^8$,
20 $-C(O) NR^7 Ay$, $-C(O) NHR^{10} Het$, $-S(O)_n R^8$, $-S(O)_2 NR^7 R^8$, $-S(O)_2 NR^7 Ay$, $-NR^7 R^8$, $-NR^7 Ay$, $-NHHet$, $-NHR^{10} Ay$, $-NHR^{10} Het$, $-R^{10} cicloalquilo$, $-R^{10} Het$, $-R^{10} OR^8$, $-R^{10} C(O) NR^7 Ay$, $-R^{10} C(O) NR^7 Ay$, $-R^{10} SO_2 NHCOR^8$, $-R^{10} NR^7 R^8$, $-R^{10} NR^7 Ay$, ciano, nitro y azido, o cualquier subgrupo de los mismos.

25 Más particularmente, cada R^1 es igual o diferente y se

selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, Ay, Het, -OR⁷, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Ay y -NHR¹⁰Het.

En una modalidad particular, cada R¹ es igual o diferente y se
5 selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, Het, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, y -NHHet, o cualquier subgrupo de los mismos. Particularmente, los compuestos de la fórmula (I) se definen en donde cada R¹ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, Het y
10 -NR⁷R⁸, o cualquier subgrupo del mismo.

Ejemplos más específicos de modalidades de la presente invención se definen aquí, en donde cada R¹ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, arilo, Het (y Het substituido), -NH₂, -Nhalquilo, -Nhcicloalquilo,
15 -N(alquil)(alquil), -Nalquil-O-alquil, y -NHAy, o cualquier subgrupo de los mismos. Ejemplos específicos de algunos grupos R¹ particulares se seleccionan del grupo que consiste de Br, Cl, fenilo, -NH₂, -NH-metilo, -NH-butilo, -N(CH₃)₂, -NH-ciclopentilo, -NH-ciclopropilo, -NH-isopropilo, -NH-fenilo, -N(CH₂)₂OCH₃, pirrolidina, y
20 morfolina, o cualquier subgrupo de los mismos.

En una modalidad, se definen compuestos de la fórmula (I), en donde R² contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo. En otra modalidad, se definen compuestos de la fórmula (I), en donde R² contiene una porción heterocíclica o heteroarilo. En otra modalidad
25 más, se definen los compuestos de la fórmula (I), en donde R² no

contiene ninguna porción arilo, hetrocíclica o heteriarilo. En otra modalidad, R^2 no contiene ninguna porción heteroarilo o heterocíclica, pero puede contener una porción arilo. A partir de las modalidades descritas anteriormente con respecto a R^1 , un experto en la técnica puede determinar fácilmente los grupos que definen R^2 , que contienen o excluyen porciones arilo, heterocíclicas y/o heteroarilo.

En una modalidad, R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$, o cualquier subgrupo de los mismos. En particular, R^2 se selecciona del grupo que consiste de Het, $-OR^7$, $-S(O)_nR^8$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$ y $-NHR^{10}Het$, o cualquier subgrupo de los mismos. Más particularmente, R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-NR^7R^8$, Het, $-NHR^{10}Het$ y $-NHHet$, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad particular, se definen compuestos de la fórmula (I) en donde R^2 es $-NR^7R^8$.

Se definen ejemplos más específicos de las modalidades de la presente invención, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, $-NH$ -cicloalquilo, $-Het$, $-NHHet$ y $-NH$ -alquilo- $-Het$, o cualquier subgrupo de los mismos. Las modalidades particulares incluyen aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 es $-NH_2$, $-NH$ -propilo, $-NH$ -isopropilo, $-NH$ -ciclopropilo, $-NH$ -butilo, $-NH$ -isobutilo, $-NH$ -ciclobutilo, $-NH$ -ciclopentilo, NH -ciclohexilo, $-NH(CH_2)_2OCH_3$, pirrolidina (por ejemplo, pirrolidina

unida a través de N), y morfolina (por ejemplo, morfolina unida a través de N), o cualquier subgrupo de los mismos.

En una modalidad, R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, $-C(O)R^9$, $-R^{10}$ -cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}CO_2R^9$ y $R^{10}NR^9R^{11}$, o cualquier subgrupo de los mismos. Más particularmente, R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, y $-R^{10}$ -cicloalquilo, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo y cicloalquilo.

El grupo $-R^{10}(OR^{10})_w$ en la definición de R^9 y R^{11} se refiere a una cadena PEG. En una modalidad, R^9 y R^{11} son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, y $-R^{10}$ -cicloalquilo, o cualquier subgrupo de los mismos. Más particularmente, R^9 y R^{11} son cada uno iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H y alquilo.

Preferiblemente, R^{10} es alquilo o cicloalquilo; muy preferiblemente alquilo.

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos compuestos definidos en donde por lo menos uno de R^3 y R^4 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o contiene una porción heterocíclica o heteroarilo pero excluye porciones arilo).

Otra modalidad incluye aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde ni R^3 ni R^4 contienen una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o ninguno contiene una porción heterocíclica o heteroarilo, pero pueden contener una porción arilo). Basándose en la guía proporcionada anteriormente para R^1 , un experto en la técnica fácilmente puede determinar la lista de grupos apropiados que definen R^3 y R^4 , que contienen o excluyen porciones arilo, heterocíclica y/o heteroarilo.

En una modalidad, R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, -Ay, -OR⁷, -CO₂R⁷, -NR⁷R⁸, -R¹⁰OR⁷ y R¹⁰NR⁷R⁸, o cualquier subgrupo de los mismos. Más particularmente, R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, -OR⁷, y -NR⁷R⁸, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, R^3 es H o alquilo. En una modalidad R^3 es H.

En una modalidad, R^4 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, Ay, -OR⁷, -CO₂R⁷, -NR⁷R⁸, -R¹⁰OR⁷ y -R¹⁰NR⁷R⁸, o cualquier subgrupo de los mismos. Muy preferiblemente, R^4 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, -OR⁷, y -NR⁷R⁸, o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, R^4 es H o alquilo. En una modalidad R^4 es H.

En una modalidad, q es 0, 1 o 2. En una modalidad, q es 0. En otra modalidad, q es 1. En una modalidad, q es 2 y opcionalmente dos grupos R^6 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo o arilo de 3 a 6 átomos de carbono. La

frase "dos grupos R^5 adyacentes" se refieren a dos grupos R^5 , cada uno unido a átomos de carbono adyacentes sobre el anillo fenilo. En la modalidad en donde dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o arilo, q típicamente es 2, 3, 4 o 5; más típicamente 2.

R^5 puede estar en la posición orto, meta o para.

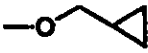
Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en donde por lo menos un grupo R^5 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o en una modalidad una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono. Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos, en donde q es 3, 4 o 5, por lo menos un grupo R^5 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o en una modalidad, una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos están unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono. Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos en donde ningún grupo R^5 contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o en una modalidad, ningún grupo R^5 contiene una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono. Otra clase de compuestos de la fórmula (I) incluye aquellos compuestos definidos, en donde q es 2, 3, 4, o 5, ningún grupo R^5

contiene una porción arilo, heterocíclica o heteroarilo (o en una modalidad ningún grupo R^5 contiene una porción heterocíclica o heteroarilo) y dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos no forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono.

Cuando dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o arilo, cada grupo R^5 puede ser igual o diferente y típicamente se selecciona del grupo que consiste de alquilo y alquenilo. Un ejemplo específico de un cicloalquilo formado a partir de dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos, se describe anteriormente con relación a la descripción de dos grupos R^1 adyacentes que forman anillos similares. Basándose en la guía proporcionada anteriormente, los ejemplos de anillos arilo formados a partir de dos grupos R^5 adyacentes junto con los cuales están unidos pueden ser fácilmente determinados por aquellos expertos en la técnica. En una modalidad preferida, dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos están unidos no forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad, cada grupo R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7AY$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHR^{10}AY$, ciano, nitro y azido, o cualquier subgrupo de los mismos. Más particularmente, cada grupo R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo,

Het, -OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, ciano, nitro y azido o cualquier subgrupo de los mismos. En una modalidad, cada grupo R⁶ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, -OR⁷, NR⁷R⁸, y ciano, o cualquier subgrupo de los mismos.

Se definen ejemplos más específicos de los compuestos de la fórmula (I), en donde cada R⁶ es igual o diferente y cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro o bromo), alquilo (por ejemplo, metilo y trifluorometilo), O-alquilo (por ejemplo, O-metilo, O-isobutilo, y ) , O-alquilo, ciano, -NH-CH₂, y -N(CH₃)₂, y cualquier subgrupo de los mismos.

Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subgrupos de los grupos particulares y preferidos definidos anteriormente.

Los ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-(1-pirrolidinil)imidazo(1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

- N-Butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 5 4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-metil-2-
pirimidinamina;
- N-Ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-[8-Cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
10 pirimidinamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-2-il}fenol;
- 15 8-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo[1,2- α]
piridina;
- 4-[8-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
piridinamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)
20 imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-[8-Cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
pirimidinamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(3-metoxifenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 25 3-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo

- [1,2- α]piridin-2-il}fenol;
2-[3-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
4-[8-Cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
5 pirimidinamina;
N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metilfenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-(2-metoxietil)-2-(4-metilfenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
10 N-Ciclopentil-4-[2-(4-metilfenil)-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-
3-il]2-pirimidinamina;
4-[8-Cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-
pirimidinamina;
N-Ciclopropil-3-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(2-naftil)
15 imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
4-{8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-
2-il}benzonitrilo;
4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo;
20 4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]
piridin-2-il]benzonitrilo;
4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]
piridin-2-il]benzamida;
4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
25 [1,2- α]piridin-2-il}benzamida;

N-{4-[8-Cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-
N-ciclopentilamina;

N-Ciclopentil-4-[8-(4-morfolinil)-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α] piridin
3-il]-2-pirimidinamina;

5 4-[2-(3-Aminofenil)-8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
pirimidinamina;

2-(3-Aminofenil)-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-{3-

10 [(ciclopropilmetil)amino]fenil}imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

2-{3-[Bis(ciclopropilmetil)amino]fenil}-N-ciclopentil-3-[2-
(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

3-{8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-
2-il}benzonitrile;

15 3-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrile;

N-Ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-
il]-2-pirimidinamina;

N-{4-[6-Cloro-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]

20 piridin-3-il]2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina;

N-Ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-
il]-2-pirimidinamina;

N-{4-[6-Bromo-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]
piridin-3-il]2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina;

25 6-Bromo-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)

- imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6,8-di(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- N-(4-[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil)-N-ciclopentilamina;
- 5 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-6-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- 10 N-(4-[6-Bromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil)-N-ciclopentilamina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-6-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- 15 N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 20 2-[4-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 25

- ácido 3-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]imidazo [1,2- α]piridin-2-il}benzolco;
2-(3-Azidofenil)-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]imidazo [1,2- α]piridin-8-amina;
5 4-[8-(Benciloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentilpirimidin-2-amina; y
3-[2-(Ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-ol,
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
10 fisiológicamente funcionales de los mismos.

En particular, algunos compuestos de la fórmula (I) incluye, pero no se limitan a:

- 3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
15 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
N-Butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo [1,2- α]piridin-8-amina;
3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)
20 imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
25 2-[3-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]

- imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metilfenil)
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-(2-metoxietil)-2-(4-metilfenil)
- 5 imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- N-Ciclopentil-4-[2-(4-metilfenil)-8-(4-morfolinil)imidazo(1,2- α)piridin-3-il]2-pirimidinamina;
- 4-[8-Cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-pirimidinamina;
- 10 N-Ciclopropil-3-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;
- 4-{8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo;
- 4-{8-(Ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo
- 15 [1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo;
- 4-[3-[2-(Ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzonitrile;
- 3-{8-Cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrile;
- 20 N-Ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;
- N-{4-[6-Cloro-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina;
- N-Ciclopentil-4-[6,8-dibromo-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-
- 25 il]-2-pirimidinamina;

N-(4-[6-Bromo-8-(ciclopentilamino)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]2-pirimidinil)-N-ciclopentilamina;

6-Bromo-N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

5 N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6,8-di(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-8-metilimidazo[1,2- α]piridin-6-amina;

N-Ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-6-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-10 3-il]-2-pirimidinamina;

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

2-[4-(Aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

15 N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-[4-ciclopropilmetoxi)fenil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

N-Ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-6-(trifluorometil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina;

4-[8-(Benciloxi)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-20 ciclopentilpirimidin-2-amina; y

3-[2-(Ciclopentilamino)pirimidin-4-il]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-ol,

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

25 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que los

compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o derivado fisiológicamente funcional de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I)

5 Incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, así como de bases de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácido adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, proplónico,

10 succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico (mecilato), naftlen-2-sulfónico, bencensulfónico, hidroxinaftolico, yodhídrico, málico, esteroico, tánico y similares. En una modalidad,

15 los compuestos de la fórmula (I) están en la forma de la sal de mesilato. Otros ácidos tales como el oxálico, aunque no por sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente

20 aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N,N-glucamina y procaina.

El término "solvato" como se utiliza aquí, se refiere a un

25 complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un

compuesto de la fórmula (I) y un solvente. Los solventes, a manera de ejemplo incluyen agua, metanol, etanol o ácido acético.

El término "derivado fisiológicamente funcional" como se utiliza aquí, se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éter o una amida de un compuesto de la fórmula (I), que después de administrarse a un animal, particularmente un mamífero, tal como un ser humano es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Ver, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5^o. Edición, Vol. 1: Principles And Practice.

Los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de la fórmula (I) son convencionales en la técnica. Ver, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5^o. Edición, Vol. 1: Principles And Practice.

Como será evidente para aquellos expertos en la técnica, en los procedimientos descritos a continuación para la preparación de compuestos de la fórmula (I), ciertos intermediarios, pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales del compuesto. Aquellos términos como los aplicados a cualquier intermediario empleado en el procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) tienen los mismos significados presentados anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula (I). Los procedimientos para preparar

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de tales intermediarios son conocidos en la técnica y son análogos a los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados
5 fisiológicamente funcionales de los compuestos de la fórmula (I).

Ciertos compuestos de la fórmula (I) e intermediarios utilizados en los procedimientos para preparar compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden exhibir
10 isomerismo *sis-trans*). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de éstos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados de la fórmula (I) como mezclas con sus isómeros en
15 donde uno o más centros quirales están invertidos. Asimismo, se entiende que los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas a aquellas mostradas en la fórmula y estas también queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 La presente invención además proporciona compuestos de la fórmula (I) para utilizarse en terapia médica, por ejemplo, en el tratamiento o profilaxis, incluyendo supresión de recurrencia de síntomas, de una enfermedad viral en un animal, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos de la fórmula (I)
25 son especialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de

enfermedades virales tales como infecciones virales por herpes. Las infecciones virales por herpes incluyen, por ejemplo, virus de herpes simple 1 (HSV-1), virus de herpes simple 2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV), virus zoster de varicela (VZV),
5 virus de herpes humano 6 (HHV-6), virus de herpes humano 7 (HHV-7), y virus de herpes humano 8 (HHV-8). De esta manera, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o profilaxis de los síntomas de o efectos de infecciones virales por herpes.

10 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de condiciones o enfermedades asociadas con infecciones por virus de herpes, particularmente condiciones o enfermedades asociadas con infecciones de virus de herpes latentes en un animal, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano. Por condiciones
15 o enfermedades asociadas con infecciones virales por herpes se quiere dar a entender una condición o enfermedad, excluyendo la infección viral per se, que resulta de la presencia de la infección viral, tal como el síndrome de fatiga crónica que está asociado con la infección por EBV; y esclerosis múltiple que ha sido asociada con
20 infecciones virales por herpes tales como EBV y HHV-6. Otros ejemplos de tales condiciones o enfermedades se describieron en la sección anterior de antecedentes.

Además de aquellas condiciones y enfermedades, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para
25 el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones

cardiovasculares asociadas con infecciones de virus de herpes, en particular, aterosclerosis, enfermedad de arteria coronaria y restenosis y específicamente restenosis después de angioplastia (RFA). La restenosis es el estrechamiento de los vasos sanguíneos que puede ocurrir después de un daño a la pared del vaso, por ejemplo, un daño causado por angioplastia de globo u otras técnicas quirúrgicas y/o de diagnóstico, y se caracteriza por una proliferación excesiva de células de músculo liso en las paredes del vaso sanguíneo tratado. Se cree que muchos pacientes sufren de restenosis después de angioplastia (RFA). Infección viral, particularmente por CMV y/o HHV-6, y juega un papel importante en la proliferación de células de músculo liso en el vaso coronario. La restenosis puede ocurrir después de un número de técnicas quirúrgicas y/o de diagnóstico, por ejemplo, cirugía de trasplante, injerto de venas, injerto de derivación coronario y, muy comúnmente después de angioplastia.

Existe la evidencia del trabajo realizado tanto in vitro como in vivo, indicando que la restenosis es un procedimiento multifactorial. Varias citocinas y factores de crecimiento, que actúan en concierto, estimulan la migración y proliferación de células de músculo liso vasculares (SMC) y la producción del material de matriz extracelular, que se acumula para ocluir el vaso sanguíneo. Además, los supresores de crecimiento actúan para inhibir la proliferación de SMCs y la producción de material de matriz extracelular.

Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles en

el tratamiento o profilaxis de condiciones o enfermedades asociadas con virus de hepatitis B o hepatitis C, virus de papiloma humano (HPV) y VIH.

La presente invención también proporciona un método para el
5 tratamiento o profilaxis de una infección viral en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), particularmente una infección viral por herpes, dicho método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I).

10 Como se utiliza aquí, el término "profilaxis" se refiere a la prevención completa de la infección, la prevención de la ocurrencia de síntomas en un sujeto infectado, la prevención de la recurrencia de síntomas en un sujeto infectado, o una disminución en la severidad o frecuencia de los síntomas de la infección viral,
15 condición o enfermedad en el sujeto.

Como se utiliza aquí, el término "tratamiento" se refiere a la eliminación parcial o total de síntomas o reducción de la severidad de síntomas de la infección viral, condición o enfermedad en el sujeto, o la eliminación o reducción de presencia viral en el sujeto.

20 Como se utiliza aquí, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" representa una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto al cual se administra, para tratar o prevenir la enfermedad, condición o infección. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I)
25 para el tratamiento de una infección de virus de herpes es una

cantidad suficiente para tratar la infección de virus de herpes en el sujeto.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento profilaxis de condiciones o enfermedades asociadas con infecciones virales de herpes en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I). En una modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I). El método anterior es particularmente útil para el tratamiento profilaxis de síndrome de fatiga crónica y esclerosis múltiple asociada con infección latente con un virus de herpes.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de una condición cardiovascular, tal como aterosclerosis, enfermedad de arteria coronaria o restenosis (en particular restenosis después de cirugía tal como angioplastia), que comprende administrar al animal una cantidad antiviral terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I).

La presente invención además proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de virus de hepatitis B o hepatitis C en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que

comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I).

La presente invención además proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de virus de papiloma humano en un animal
5 tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I).

La presente invención además proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de VIH en un animal tal como un mamífero
10 (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I).

La presente invención proporciona el uso del compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento
15 o profilaxis de una infección viral en un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), en particular una infección viral de herpes; el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con una infección viral de herpes; y al uso
20 del compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de virus de hepatitis B o hepatitis C, virus de papiloma humano y VIH. En particular, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del
25 síndrome de fatiga crónica o esclerosis múltiple. En una modalidad,

la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedad cardiovascular, tal como restenosis y aterosclerosis.

5 Los compuestos de la fórmula (I) se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones convenientemente pueden ser presentadas para utilizarse en una forma convencional en mezcla con uno o más vehículos o diluyentes fisiológicamente aceptables.

10 Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan ser terapéuticamente administrados como el químico de partida, se prefiere presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El
15 vehículo(s) o diluyente(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no peligrosos al receptor de la misma.

 Por consiguiente, la presente invención además proporciona una formulación o composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto de la fórmula (I) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y, por lo tanto, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

 Las formulaciones incluyen aquellas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, a través de
25 inyección o a través de tabletas, intradérmica, intraeal,

intramuscular, por ejemplo, mediante almacén o Intravenosa) rectal y
tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), aunque la ruta más
adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición, edad y
trastorno del receptor así como de la infección o enfermedad viral
5 que se va a tratar. Las formulaciones convenientemente pueden ser
presentadas en una forma de dosis unitaria y se pueden preparar a
través de cualquiera de los métodos bien conocidas en la técnica de
farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de llevar a asociación
el compuesto(s) ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye
10 uno o más ingredientes accesorios. Las formulaciones se preparan
poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo
con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o
ambos, y después, si es necesario, configurar el producto a la
formulación deseada.

15 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden
ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas
(incluyendo cápsulas de gel suave), bolsas o tabletas (por ejemplo,
tabletas masticables en particular para administración pediátrica),
cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente
20 activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una
suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una
emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua
en aceite. El ingrediente activo también puede ser presentado como
un bolo, electuario o pasta.

25 Una tableta se puede hacer a través de compresión o moldeo,

opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar tabletas comprimidas comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con otros excipientes
5 convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinil pirrolidona), llenadores (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido
10 esteárico, talco, glicol polietilénico o sílice), agentes de desintegración (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón de sodio) o agentes humectantes tales como lauril sulfato de sodio. La tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un
15 diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente pueden ser cubiertas o marcadas y pueden ser formuladas con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en la misma. Las tabletas pueden ser cubiertas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

20 Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden ser incorporados en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, por ejemplo, además, las formulaciones que contienen estos compuestos pueden ser presentadas como un producto seco para su
25 constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Dichas

preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas
5 comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes tales como lecitina, monooleato de sorbitan o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, glicol propilénico o alcohol etílico; y conservadores tales como p-
10 hidrobenczoato de metilo propilo o ácido sórbico. Dichas preparaciones también pueden ser formuladas como supositorios, por ejemplo, conteniendo bases de supositorio convencionales tales como mantequilla de cacao u otros glicéridos. También se pueden formular preparaciones líquidas como cápsulas de gel suaves para
15 administración oral, por ejemplo, conteniendo excipientes de gel suaves convencionales tales como glicol polietilénico.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostatos y solutos
20 que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden ser presentadas en recipientes de una sola dosis o dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas y frascos
25 sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por

congelación (liofilizada) que requiere solamente de la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos
5 estériles, gránulos y tabletas del grupo previamente descrito.

Se pueden presentar formulaciones para administración rectal tales como un supositorio con los vehículos usuales tales como mantequilla de cacao, grasadura o glicol polietilénico.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica (por
10 ejemplo, dérmica) o intranasal incluyen ungüentos, cremas, lociones pastas, geles, aspersiones, aerosoles y aceites. Los vehículos adecuados para tales formulaciones incluyen jalea de petróleo, lanolina, glicoles polietilénicos, alcoholes y combinaciones de los mismos.

15 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, bucal o sublingualmente, incluyen trociscos o pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y
20 acacia.

Los compuestos también pueden ser formulados como preparaciones de almacén. Dichas formulaciones de larga duración pueden ser administradas a través de implante (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o a través de inyección
25 intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos pueden

ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de ión, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

5 Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en consideración el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral que pueden incluir agentes saborizantes.

10 Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerido para utilizarse en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que va a ser tratada y la edad y la condición del paciente y finalmente será a discreción del médico o veterinario que atiende. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para
15 tratamiento en seres humanos adultos típicamente estarán en la escala de 0.02-5,000 mg por día, de preferencia 100-1,500 mg por día. La dosis deseada convenientemente puede ser presentada en una dosis individual o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados; por ejemplo, como 2, 3, 4 o más subdosis al
20 día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener de entre 0.1-99% del ingrediente activo, convenientemente de 30-95% para tabletas y cápsulas y 3-50% para preparaciones líquidas.

 El compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en la presente invención puede ser usado en combinación con otros agentes
25 terapéuticos, por ejemplo, inhibidores de transcriptasa inversa que no

es nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de proteasa y/u otros agentes antivirales. La invención de esta manera proporciona en un aspecto más el uso de una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de infecciones virales. Los agentes antivirales particulares que pueden ser combinados con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir, valaciclovir, famciclovir, ganciclovir, docosanol, miribavir, amprenavir, lamivudine, zidovudine, y abacavir. Los agentes antivirales preferidos para combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen aciclovir y valaciclovir. De esta manera, la presente invención proporciona en un aspecto más, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste de aciclovir o valaciclovir; el uso de dicha combinación en el tratamiento de infecciones virales y la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales, y un método para tratar infecciones virales que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) y un agente antiviral seleccionado del grupo que consiste de aciclovir y valaciclovir.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden ser administrados ya sea secuencial o simultáneamente a través de cualquier ruta conveniente.

Las combinaciones presentadas anteriormente

convenientemente pueden ser presentadas para utilizarse en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente, opcionalmente junto un vehículo o diluyente
5 farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto más de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados ya sea secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

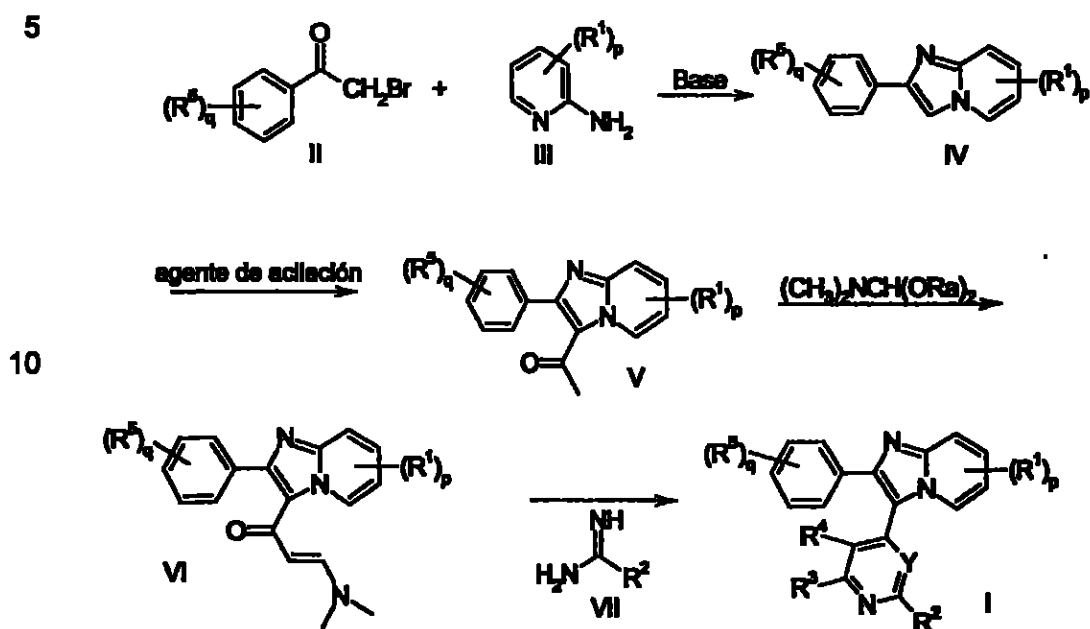
Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que
10 los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con otros componentes de la formulación y puedan ser formulados para la administración. Cuando se formulan en forma separada, éstos pueden ser proporcionados en cualquier formulación conveniente, como en la forma conocida para tales compuestos en la técnica.

15 Cuando un compuesto de la fórmula (I) se utiliza en combinación con un segundo agente activo terapéutico contra la infección viral, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando el compuesto se utiliza sólo. Las dosis apropiadas serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

20 Los compuestos de la fórmula (I), en donde Y es N; R² se selecciona del grupo que consiste de alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; y R³ y R⁴ son ambos H,
25 convenientemente se pueden preparar a través de un procedimiento

presentado en el Esquema 1 a continuación.

ESQUEMA 1



en donde:

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$,

20

25

-R¹⁰O-C(O)R⁹, -R¹⁰O-C(O)Ay, -R¹⁰O-C(O)Het, R¹⁰O-S(O)_nR⁹, -R¹⁰OR⁹,
 -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁷Ay,
 -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹,
 -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁹, -R¹⁰NR⁷Ay,
 5 -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, clano, nitro y azido; o

dos grupos adyacentes R¹ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos heterogéneos;

10 cada R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰C(O)R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹,
 15 -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHCOR⁹, -R¹⁰NHSO₂R⁹ y -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹;

cada R⁹ y R¹¹ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OH, -R¹⁰(OR¹⁰)_w, en donde w es 1-10, y -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

cada R¹⁰ es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

25 Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^7$, $-OAr$, $OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nNR^7R^8$,
5 $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$;

n es 0, 1 o 2;

Y es N;

R^3 y R^4 ambos son H;

10 q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$,
15 $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$,
20 $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono; y

Ra es alquilo o cicloalquilo.

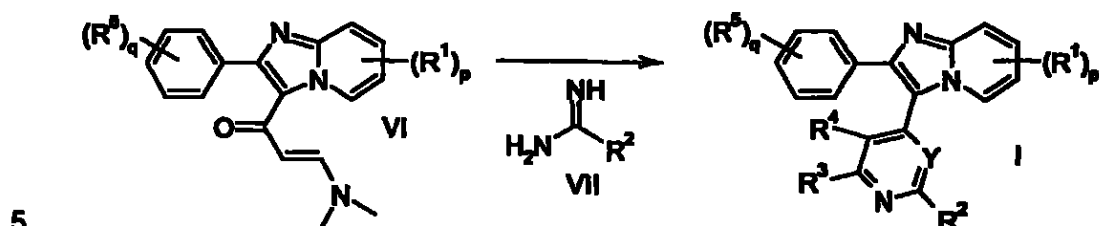
25 En general el procedimiento para preparar los compuestos de

la fórmula (I), en donde Y es N; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-O Ay$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; R^3 y R^4 son ambos H (todas las fórmulas y todas las variables habiendo sido identificadas anteriormente con relación al Esquema 1) comprende los pasos de:

- (a) hacer reaccionar un amino piridina de la fórmula (III) con una 2-bromoacetofenona de la fórmula (II) para prepara un compuesto de la fórmula (IV);
- (b) acilar el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (V);
- (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con una dimetilformamida dialquilacetal de la fórmula $(CH_3)_2NCH(ORa)_2$ para preparar un compuesto de la fórmula (VI); y
- (d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) para preparar un compuesto de la fórmula (I).

Más específicamente, los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es N; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-O Ay$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ay$; y R^3 y R^4 son ambos H, pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la

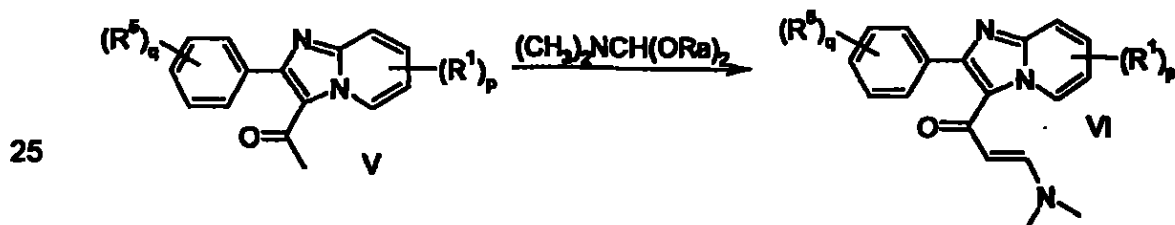
fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII):



en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 1.

Este método puede ser fácilmente realizado mezclando un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto de la fórmula (VII) en un solvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base (de preferencia cuando la amidina está en una forma de sal), y calentando la reacción a 20-150°C. Los solventes típicos incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona, y similares. La base es típicamente un alcóxido de sodio, carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina. En una modalidad, el solvente es etanol y la base es carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina.

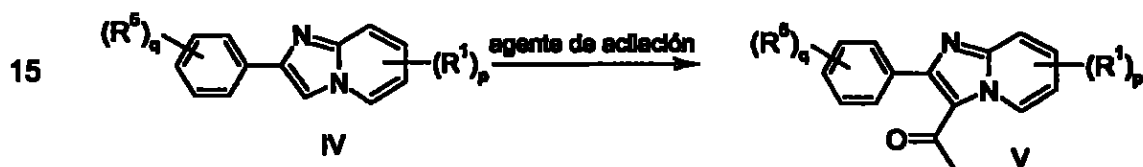
Los compuestos de la fórmula (VI) pueden ser convenientemente preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con una dimetilformamida dialquilacetal.



en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 1.

Los compuestos típicos de dimetilformamida dialquilacetal para utilizarse en este método incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida dimetilacetal, y dimetilformamida di-ter-butil acetal. La reacción se realiza mezclado un compuesto de la fórmula (V) con una dimetilformamida dialquilacetal, opcionalmente con calentamiento y opcionalmente en presencia de un solvente, tal como N,N-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser convenientemente preparados a partir de compuestos de la fórmula (IV) utilizando un procedimiento de acilación.

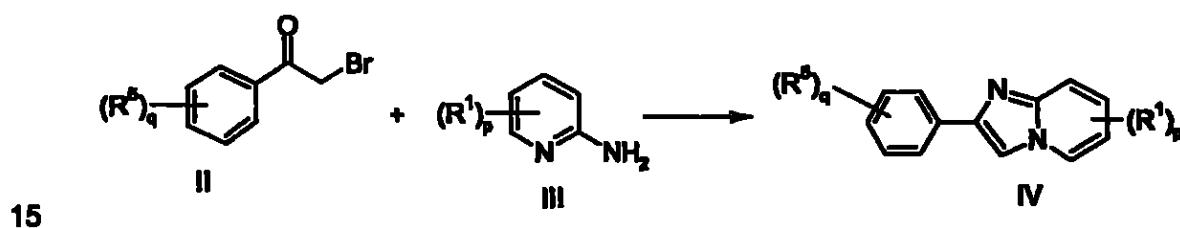


en donde todas las variables como se definieron anteriormente con relación al Esquema 1.

Típicamente, la acilación se realiza tratando los compuestos de la fórmula (IV) con un agente de acilación, opcionalmente en presencia de un ácido o catalizador de ácido Lewis opcionalmente en un solvente inerte con calentamiento opcional. Los agentes de acilación típicos serán fácilmente determinados por aquellos expertos en la técnica. Un agente de acilación preferido es anhídrido

acético. Los catalizadores de ácido también son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Un catalizador de ácido preferido para utilizarse en esta reacción es ácido sulfúrico. La reacción también puede ser realizada utilizando N,N-dimetilacetamida y
5 oxicloruro de fósforo, opcionalmente en un solvente inerte con calentamiento opcional.

Los compuestos de la fórmula (IV) convenientemente se preparan a través de la condensación de aminopiridinas de la fórmula (III) con 2-bromoacetofenonas de la fórmula (II)
10 opcionalmente en presencia de una base.



en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 1.

La condensación de la aminopiridina de la fórmula (III) con la
20 2-bromoacetofenona de la fórmula (II) se puede lograr en un solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 20-200°C, opcionalmente en presencia de una base. Los solventes inertes adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol, isopropanol, y N,N-dimetilformamida, y similares. Las bases adecuadas incluyen
25 bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio,

hidróxido de sodio, y similares.

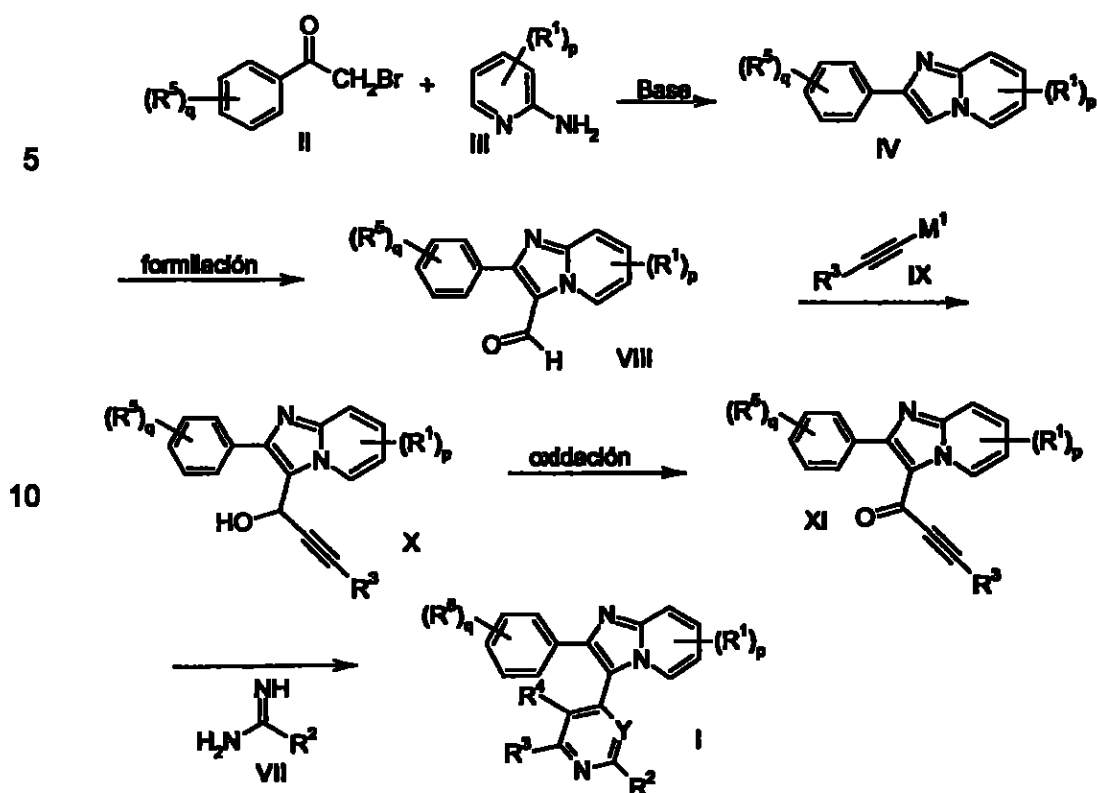
Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) están comercialmente disponibles o se pueden preparar utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en el campo.

5 Además de los procedimientos anteriores para preparar ciertos compuestos de la fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermediarios para utilizarse en la preparación de tales compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Dichos intermediarios se describen en el
10 Esquema 1 anterior.

En una modalidad más de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es N; R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAy, -S(O)_nNR⁷R⁸,
15 S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay; R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸ (en donde R⁷ y R⁸ no son H), -R¹⁰OR⁷ y -R¹⁰NR⁷R⁸; y R⁴ es H, pueden ser convenientemente preparados a través de un
20 procedimiento presentado en el Esquema 2 a continuación.

146
142

ESQUEMA 2



en donde:

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-$

- $C(O)R^9$, $-R^{10}O-C(O)Ay$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $R^{10}O-S(O)_nR^9$, $-R^{10}OR^9$,
 $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ay$,
 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$,
 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^7R^9$, $-R^{10}NR^7Ay$,
5 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos heterogéneos;

- 10 cada R^7 y R^9 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$,
15 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$, $-R^{10}NHCO_2R^9$ y $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

- cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

- 25 Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^7$, $-OAr$, $OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nNR^7R^8$,
5 $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7Ar$;

n es 0, 1 o 2;

Y es N;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, Ay, Het, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ar$, $-SO_2NHR^8$,
10 $-NR^7R^8$ (en donde R^7 y R^8 ambos no son H), $-R^{10}OR^7$, y $-R^{10}NR^7R^8$;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R^6 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$,
15 $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$,
20 $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están
25 unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono; y

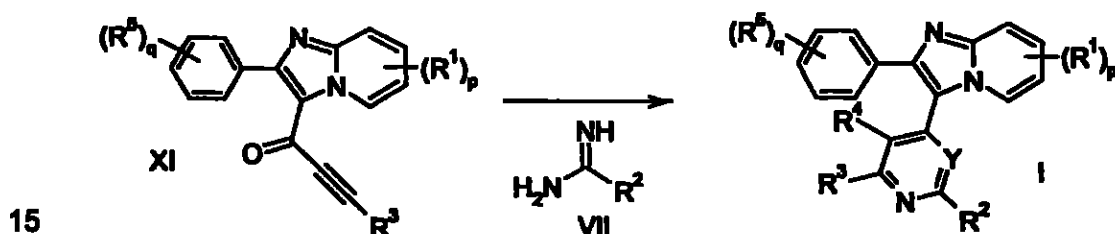
149
145

M¹ es Li, halógeno de Mg, o halogenuro de cerio, en donde halogenuro es halógeno.

En general el procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I), en donde Y es N; R² se selecciona del grupo que
5 consiste de alqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, Ay, Het, -OR⁷,
-OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, S(O)_nHet,
-NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; R³
se selecciona del grupo que consiste de H, alqueno, alqueno,
cicloalqueno, Ay, Het, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸ (en donde
10 R⁷ y R⁸ no son H), -R¹⁰OR⁷ y -R¹⁰NR⁷R⁸; y R⁴ es H (todas las otras
variables habiendo sido definidas anteriormente con relación al
Esquema 2), comprende los siguientes pasos:

- (a) hacer reaccionar un amino piridina de la fórmula (III) con
una 2-bromoacetofenona de la fórmula (II) para prepara
15 un compuesto de la fórmula (IV);
- (b) formular el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un
compuesto de la fórmula (VIII);
- (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un
compuesto de la fórmula (IX) para preparar un compuesto
20 de la fórmula (X);
- (d) oxidar el compuesto de la fórmula (X) para preparar un
compuesto de la fórmula (XI);
- (e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XI) con un
compuesto de la fórmula (VII) para preparar un compuesto
25 de la fórmula (I).

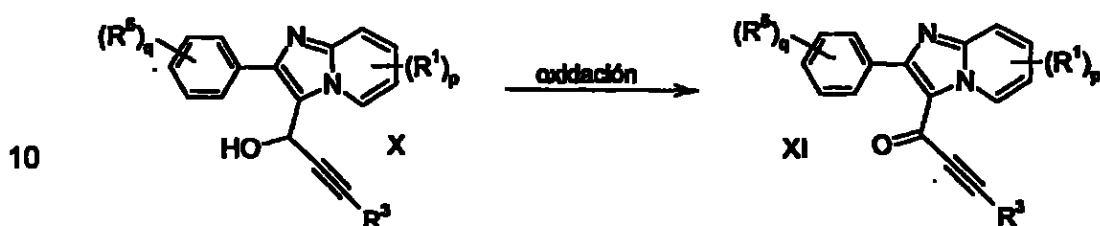
Más específicamente, los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es N; R² se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸, -S(O)_nAY, -S(O)_nNR⁷R⁸, S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, 5 -NHR¹⁰AY, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷AY; R³ se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸ (en donde R⁷ y R⁸ no son H), -R¹⁰OR⁷ y -R¹⁰NR⁷R⁸; y R⁴ es H, pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XII) con un compuesto de la 10 fórmula (VII):



en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 2.

Este método puede ser fácilmente realizado mezclando un 20 compuesto de la fórmula (XI) con un compuesto de la fórmula (VII) en un solvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base. La reacción puede ser calentada a 50-150°C o realizarse a temperatura ambiente. Los solventes típicos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, 25 isopropanol, y similares. La base es típicamente un alcóxido de

sodio, carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina. En una modalidad, el solvente es N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona y similares, y la base es carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina. Los compuestos de la fórmula (XII) pueden ser convenientemente preparados a través de la oxidación de un compuesto de la fórmula (X).

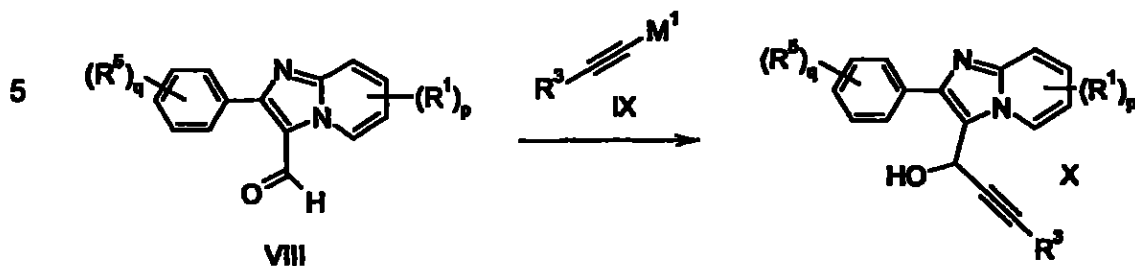


en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 2.

15 Los agentes oxidantes preferidos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de manganeso y similares, en un solvente inerte. Los solventes inertes adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, éter, y similares. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (X) es oxidado utilizando métodos de oxidación bien conocidos por aquellos expertos en el campo de química orgánica tales como oxidación de Swern [Omura, K.; Swern, D. Tetrahedron, 1978, 34, 1651], u oxidación de periodinano de Dess Martín (Dess, D. B.; Martín, J. C. J. Org. Chem., 1983, 48, 4155).

25 Los compuestos de la fórmula (X) pueden ser convenientemente

preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX).

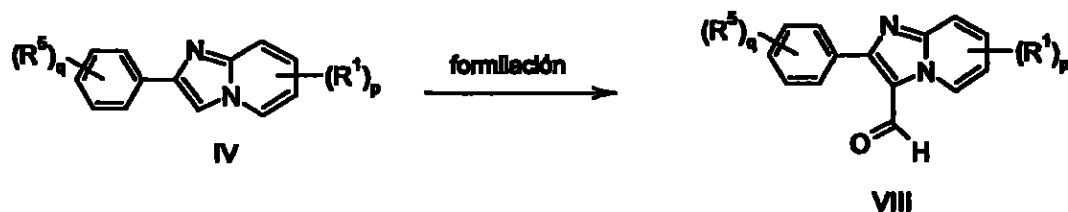


10 en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 2.

Los metales preferidos (M^1) en los compuestos de la fórmula (IX) incluyen, pero no se limitan a, litio, halogenuros de magnesio (II), halogenuros de cerio (III), y similares. Los compuestos de la fórmula (IX) pueden ser comprados en fuentes comerciales o
15 prepararse a través de métodos conocidos por algún experto en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden ser convenientemente preparados a partir de compuestos de la fórmula (IV) a través de un procedimiento de formilación.

20



25 en donde todas las variables son como se definieron anteriormente

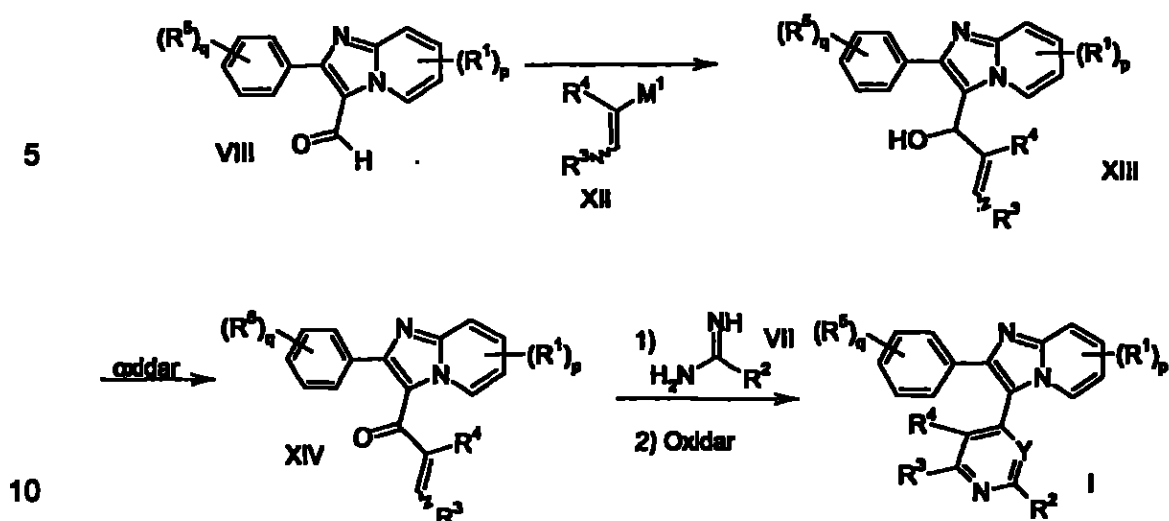
con relación al Esquema 2.

Típicamente, la formilación se realiza a través de la reacción de Vilsmeier-Haack. Los reactivos de Vilsmeier-Haack pueden ser comprados de fuentes comerciales o prepararse in situ. Las
5 condiciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, tratar los compuestos de la fórmula (IV) con una solución premezclada de oxicloruro de fósforo en N,N-dimetilformamida opcionalmente con calentamiento de la reacción a 50-150°C. Los compuestos de la fórmula (IV) se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito
10 con relación al Esquema 1 anterior.

Además del procedimiento anterior para preparar ciertos compuestos de la fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermediarios para utilizarse en la preparación de dichos compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con
15 el procedimiento anterior. Dichos intermediarios se describen en el Esquema 2 anterior.

Además, los compuestos de la fórmula (I), en donde Y es N y R² se selecciona del grupo que consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Het, -S(O)_nR⁸,
20 -S(O)_nAy, -S(O)_nNR⁷R⁸, S(O)_nHet, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay, pueden ser convenientemente preparados a través de un procedimiento presentado en el Esquema 3 a continuación.

ESQUEMA 3



en donde:

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona

15 independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$,

20 $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)Ar$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $-R^{10}O-S(O)_nR^8$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$,

25 $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$,

$-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos
5 heterogéneos;

cada R^7 y R^8 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, OR^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{11}$,
10 $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$, $-R^{10}NH SO_2R^9$ y $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan
15 independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de alquilo, alquenilo,
20 alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-O Ay$, $-OHet$,
25 $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^9$, $-S(O)_nAy$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$,

-NHHet, -NHR¹⁰Ay, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay;

n es 0, 1 o 2;

Y es N;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona del grupo
5 que consiste de H, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, Ay, Het,
-OR⁷, -OAY, -C(O)R⁷, -C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁸, -NR⁷R⁸,
-NR⁷Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰OR⁷, R¹⁰OAY,
-R¹⁰NR⁷R⁸ y -R¹⁰NR⁷Ay;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

10 cada R⁵ es igual o diferente y se selecciona independientemente del
grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,
cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay,
-OR¹⁰Het, -C(O)R⁸, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸,
-C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -C(S)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸,
15 -C(NH)NR⁷Ay, -S⁶(O)_nR⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay,
-NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰cicloalquilo, -R¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰C(O)R⁸,
-R¹⁰CO₂R⁸, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)NHR¹⁰Het,
-R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹,
-R¹⁰SO₂NHCOR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, ciano,
20 nitro y azido; o

dos grupos R⁶ adyacentes junto con los átomos a los cuales están
unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono; y

M¹ es Li, halógeno de Mg, o halogenuro de cerio, en donde
halogenuro es halógeno.

25 En general el procedimiento para preparar los compuestos de la

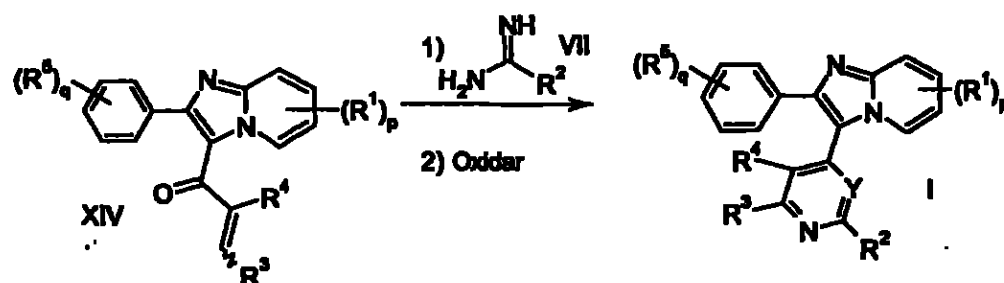
fórmula (I), en donde Y es N; y R^2 se selecciona del grupo que
consiste de alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$,
 $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $S(O)_nHet$,
 $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$
5 (todas las fórmulas y todas las otras variables habiendo sido
identificadas anteriormente con relación al Esquema 3), comprende
los siguientes pasos:

- (a) hacer reaccionar un amino piridina de la fórmula (III) con
una 2-bromoacetofenona de la fórmula (II) para prepara
10 un compuesto de la fórmula (IV);
- (b) formular el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un
compuesto de la fórmula (VIII);
- (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VIII) con un
compuesto de la fórmula (XII) para preparar un compuesto
15 de la fórmula (XIII);
- (d) oxidar el compuesto de la fórmula (XIII) para preparar un
compuesto de la fórmula (XIV); y
- (e) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) con un
compuesto de la fórmula (VII) seguido por oxidación para
20 preparar un compuesto de la fórmula (I).

Más específicamente, los compuestos de la fórmula (I) en
donde Y es N; y R^2 se selecciona del grupo que consiste de
alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$,
 $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$,
25 $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$ pueden ser

preparadas haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula (VII) seguido por aromatización oxidante.

5



10

en donde todas variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 3.

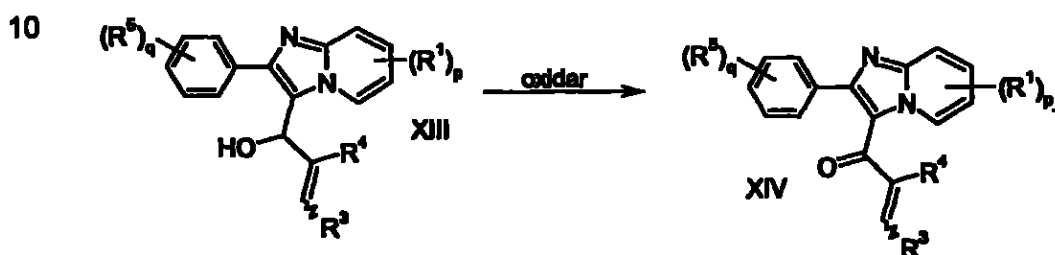
La condensación convenientemente se realiza tratando el compuesto de la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula (VII) en un solvente inerte, opcionalmente en presencia de una base. La reacción puede ser reaccionar 50-150°C o realizarse a temperatura ambiente. Los solventes inertes adecuados incluyen alcoholes interiores tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, y similares. La base típicamente es alcóxido de sodio, carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina. En otra modalidad, el solvente es N,N-dimetilformamida y la base es carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina. La reacción produce un intermediario de dihidropirimidina.

Preferiblemente en el mismo recipiente de reacción, el intermediario de dihidropirimidina puede ser oxidado a un compuesto

25

de la fórmula (I) a través de la adición de un agente de oxidación. La reacción puede ser calentada a 50-150°C o realizarse a temperatura ambiente. De preferencia, el agente oxidante es oxígeno (O₂), paladio sobre carbón, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, y similares.

Los compuestos de la fórmula (XIV) pueden ser convenientemente preparados a través de la oxidación de los compuestos de la fórmula (XIII).



15 en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 3.

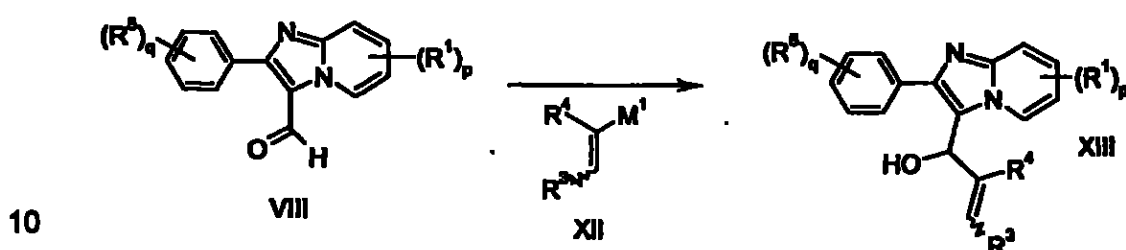
Los agentes oxidantes preferidos para la oxidación de los compuestos de la fórmula (XIII) incluyen, pero no se limitan a, dióxido de manganeso y similares. La oxidación típicamente se realiza en un solvente inerte, tal como, por ejemplo, diclorometano, clorformo, N,N-dimetilformamida, éter, y similares. En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (XIII) es oxidado utilizando métodos de oxidación bien conocidos por aquellos expertos en el campo de química orgánica, tales como oxidación de Swern [Omura, 20 K.; Swern, D. Tetrahedron, 1978, 34, 1651], u oxidación de

25

150 260
1.

periodinano de Dess Martín (Does, D. B.; Martín, J. C. J. Org. Chem., 1983, 48, 4155).

Los compuestos de la fórmula (XIII) pueden ser convenientemente preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (XII).



en donde M^1 es un metal tal como, por ejemplo, litio, halogenuros de magnesio (II), halogenuros de cerio (III), y similares, y todas las otras variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 3.

Los compuestos de la fórmula (XII) pueden ser comprados de fuentes comerciales o prepararse a través de métodos conocidos por algún experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula (VIII) pueden ser preparados utilizando los métodos descritos anteriormente con relación al Esquema 2 anterior.

Además de los procedimientos anteriores para preparar ciertos compuestos de la fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermediarios para usarse en la preparación de dichos compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Dichos intermediarios son como se

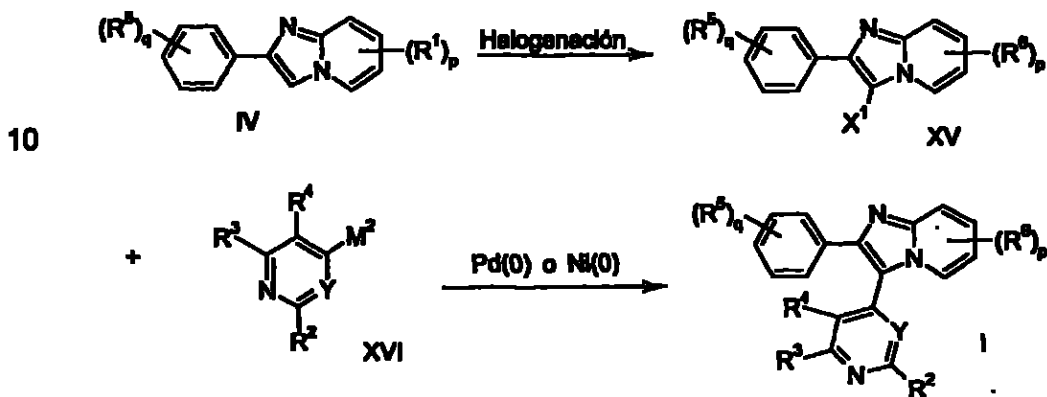
157 11/1

definieron anteriormente en el Esquema 3.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser convenientemente preparados a través de un procedimiento ilustrado en el Esquema 4 a continuación.

5

ESQUEMA 4



15 en donde:

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R^1 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAr$, $-S(O)_nHet$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}Ar$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}O-C(O)R^8$, $-R^{10}O-C(O)Ar$, $-R^{10}O-C(O)Het$, $R^{10}O-S(O)_nR^8$, $-R^{10}OR^8$,

20

25

$-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7Ay$,
 $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$,
 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^7R^9$, $-R^{10}NR^7Ay$,
 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

5 dos grupos adyacentes R^1 junto con los átomos a los cuales
 están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o un
 anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo 1 o 2 átomos
 heterogéneos;

cada R^7 y R^9 son iguales o diferentes y se seleccionan
 10 independientemente del grupo que consiste de H, alquilo,
 cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, OR^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$,
 $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$,
 15 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCOR^9$, $-R^{10}NH SO_2R^9$ y
 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$;

cada R^9 y R^{11} son iguales o diferentes y se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste de H, alquilo,
 cicloalquilo, $-R^{10}$ cicloalquilo, $-R^{10}OH$, $-R^{10}(OR^{10})_w$, en donde w es 1-
 20 10, y $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;

cada R^{10} es igual o diferente y se selecciona
 independientemente del grupo que consiste de alquilo, alqueno,
 alquino, cicloalquilo y cicloalqueno;

Ay es arilo;

25 Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, y Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_nAY$, $-S(O)_nNR^7R^8$, $-S(O)_nHet$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}AY$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

5 n es 0, 1 o 2;

Y es N o CH;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona del grupo que consiste de H, halógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-C(O)R^7$, $-C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^8$, $-NR^7R^8$,
10 $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}OR^7$, $R^{10}OAY$, $-R^{10}NR^7R^8$ y $-R^{10}NR^7AY$;

q es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

cada R^5 es igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}AY$,
15 $-OR^{10}Het$, $-C(O)R^8$, $-C(O)AY$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7AY$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7AY$, $-S(O)_nR^8$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7AY$, $-NR^7R^8$, $-NR^7AY$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}cicloalquilo$, $-R^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}C(O)R^8$,
20 $-R^{10}CO_2R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^7AY$, $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, ciano, nitro y azido; o

dos grupos R^5 adyacentes junto con los átomos a los cuales están
25 unidos forman un cicloalquilo o arilo de 5 a 6 átomos de carbono;

150 164

X^1 es halógeno, preferiblemente bromo o yodo; y

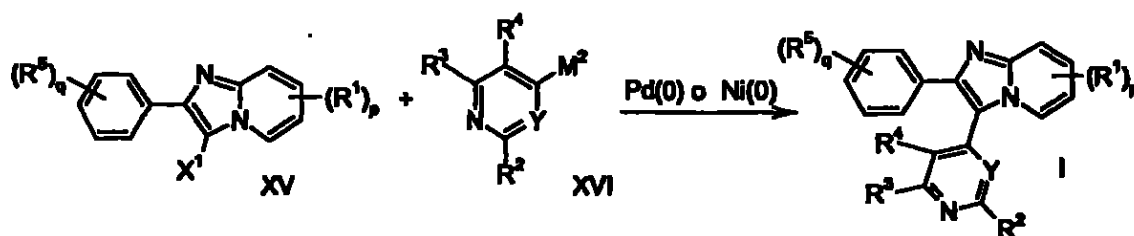
M^2 es $-B(OH)_2$, $-B(ORa)_2$, $-B(Ra)_2$, $-Sn(Ra)_3$, Zn-halogenuro, ZnRa, Mg-halogenuro, en donde Ra es alquilo o cicloalquilo y halogenuro es halógeno.

5 En general, el procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (I) (todas las fórmulas y variables habiendo sido definidas anteriormente con relación al Esquema 4), comprende los siguientes pasos:

- a) hacer reaccionar una aminopiridina de la fórmula (III) con
10 una 2-bromoacetofenona de la fórmula (II) para preparar un compuesto de la fórmula (IV);
- b) halogenar el compuesto de la fórmula (IV) para preparar un compuesto de la fórmula (XV); y
- c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV) con un
15 compuesto de la fórmula (XVI) para preparar un compuesto de la fórmula (I).

Más específicamente, se pueden preparar compuestos de la fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (XVI).

20



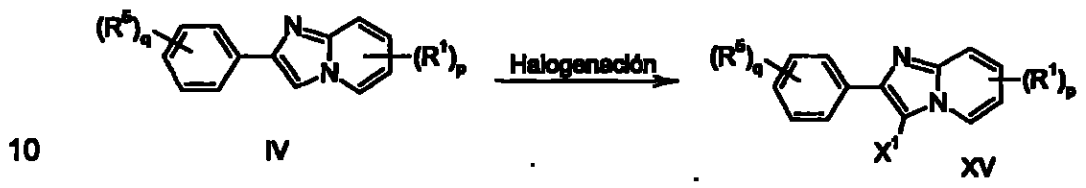
25

167 165
en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 4.

La reacción puede realizarse en un solvente inerte, en presencia de un catalizador de paladio (0) o níquel (0). La reacción
5 opcionalmente puede ser calentada a aproximadamente 50-150°C. De preferencia, la reacción se realiza haciendo reaccionar cantidades equimolares de un compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de Het-metal de la fórmula (XVI), pero la reacción también puede ser realizada en presencia de un exceso del compuesto de la fórmula
10 (XVI). El catalizador de paladio o de níquel de preferencia está presente en 1-10% molar comparado con el compuesto de la fórmula (XV). Ejemplos de catalizadores de paladio adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II),
15 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y dicloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio (II). Los solventes adecuados incluye, pero no se limitan a, N,N-dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, y 1-metil-2-pirrolidinona. Cuando el compuesto Het-metal de la fórmula (XVI) es un ácido arilborónico o éster o un arilborinato, la reacción se realiza más convenientemente
20 agregando una base en una proporción equivalente a, o mayor que aquella del compuesto de la fórmula (XVI). Los compuestos de Het-metal de la fórmula (XVI) pueden ser obtenidos de fuentes comerciales o preparase ya sea como compuestos aislados discretos
25 o generarse in situ utilizando métodos conocidos por aquellos

expertos en la técnica. (Suzuki, A. J. Organomet. Cjem. 1999, 576, 147; Stille, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508; Snieckus, V. J. Org. Chem. 1995. 1995, 60, 292).

Los compuesto de la fórmula (XV) se pueden preparar a partir
5 de compuestos de la fórmula (IV) a través de un procedimiento de halogenación.



en donde todas las variables son como se definieron anteriormente con relación al Esquema 4.

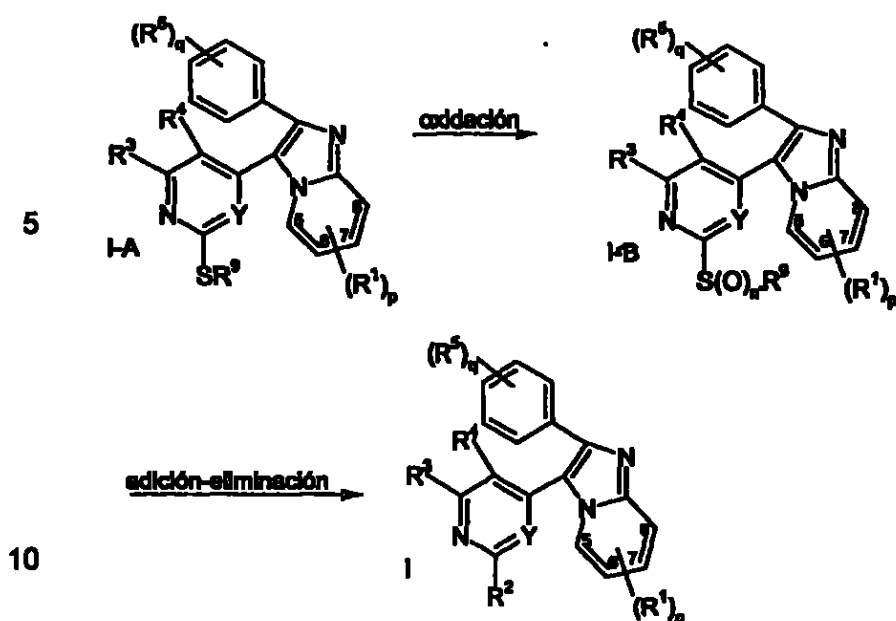
Típicamente, la reacción de halogenación se realiza tratando
15 los compuestos de la fórmula (IV) con un agente de halogenación en un solvente adecuado. Los agentes de halogenación adecuados incluyen, pero no se limitan a, yoduro, N-bromosuccinimida, tribromuros de tiralquilamonio, bromuro, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, monoclóruo de yodo, y similares. Los solventes
20 adecuados incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, tetracloruro de carbono, tolueno, diclorometano, éter dietílico, y similares.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos anteriormente con relación al
25 Esquema 1.

Además del procedimiento anterior para preparar los compuestos de la fórmula (I), la presente invención también proporciona ciertos compuestos intermediarios para utilizarse en la preparación de dichos compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con el procedimiento anterior. Dichos intermediarios se describen con relación al Esquema 4 anterior.

Cada uno de los procedimientos anteriores además puede comprender el paso de convertir los compuestos de la fórmula (I) a una sal, solvato, o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, utilizando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en el campo.

Como será evidente para aquellos expertos en la técnica, un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir a otro compuesto de la fórmula (I) utilizando técnicas bien conocidas en el campo. Por ejemplo, un método para convertir un compuesto de la fórmula (I) a otro compuesto de la fórmula (I) comprende, a) oxidar un compuesto de la fórmula (I-A) para preparar un compuesto de la fórmula (I-B), y después b) opcionalmente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I-B) con un oxígeno o nucleófilo de amina seleccionado del grupo que consiste de Het unido a través de N, -OR⁷, -OAr, -OHet, -OR¹⁰Het, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Ar y -NHR¹⁰Het para producir un compuesto de la fórmula (I), en donde R² se selecciona del grupo que consiste de Het unido a través de N, -OR⁷, -OAr, -OHet, -OR¹⁰Het, -NR⁷R⁸, -NHHet, -NHR¹⁰Ar y -NHR¹⁰Het.



en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de Het unido a través de N, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$, y n' es 1 o 2; y todas las variables son como se definieron con relación a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

Más específicamente, un compuesto de la fórmula (I) puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I-B) (es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es $-S(O)_{n'}R^9$, en donde n' es 1 o 2) con un oxígeno o nucleófilo de amina seleccionado del grupo que consiste de Het unido a través de N, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ar$ y $-NHR^{10}Het$. La reacción se puede realizar neta o en un solvente adecuado y se puede calentar a 50-150°C. Típicamente, el solvente

165 169

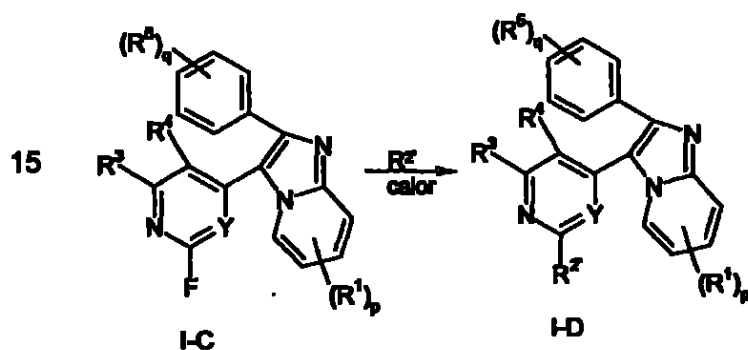
es un alcohol inferior tal como metanol, etanol, isopropanol y similares, o un solvente tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, y similares. Opcionalmente, se puede utilizar una base para facilitar la reacción. Típicamente, la base puede ser
5 carbonato de potasio, o una base de amina tal como trietilamina. Los compuestos de la fórmula (I-B) pueden ser convenientemente preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I-A) (es decir, un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es $-S(O)_nR^0$, en donde n es 0) con un agente oxidante en un solvente inerte,
10 opcionalmente en presencia de una base.

Típicamente, el agente oxidante es un perácido tal como ácido m-cloroperbenzoico, o similares opcionalmente con una base tal como dicarbonato de sodio. La verificación cuidadosa de la estequiometría entre el agente oxidante y el sustrato permite el
15 control de la distribución del producto entre sulfóxido ($n=1$), y sulfona ($n=2$). Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, y similares.

Los compuestos de la fórmula (I-A) se preparan a través de los métodos descritos anteriormente, en donde R^2 es $-SR^0$ a partir de la
20 reacción de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula (VI), un compuesto de la fórmula (XI) y un compuesto de la fórmula (XIV) con un compuesto de la fórmula (VII-A) (es decir, un compuesto de la fórmula (VII) en donde R^2 es $-SR^0$). El compuesto requisito de la fórmula (VII-A) puede ser obtenido de
25 fuentes comerciales o preparase a través de métodos conocidos por

aquellos expertos en el campo.

Otro método particularmente útil para convertir un compuesto de la fórmula (I) a otro compuesto de la fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I-C) (es decir, un compuesto de la fórmula (I) en donde R^2 es fluoro) con un nucleófilo de amina (incluyendo aminas sustituidas, heterociclos y heteroarilos, particularmente aquellos enlazados a través de N), y opcionalmente calentar la mezcla a 50-150°C para preparar un compuesto de la fórmula (I-D) (es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de Het, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$).



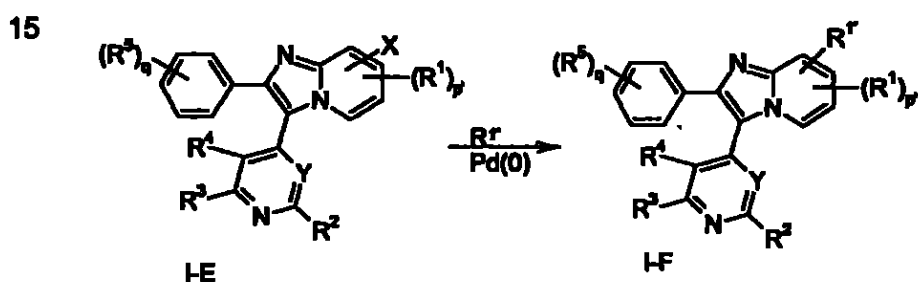
20 en donde $R^{2'}$ es un nucleófilo de amina seleccionado del grupo que consiste de Het, $-NR^7R^8$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Ay$ y $-NHR^{10}Het$, todas las otras variables son como se definieron con relación a cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

25 Este procedimiento puede ser realizado mezclado un compuesto de la fórmula (I-C) en una amina neta, o un solvente adecuado con

6x 731

un exceso de amina para producir un compuesto de la fórmula (I-D).
 Típicamente, el solvente es un alcohol inferior tal como metano,
 etanol, isopropanol o similares. Otros solventes adecuados pueden
 incluir N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidina, y similares. Un
 5 experto en la técnica apreciará que otras aminas tales como las
 aminas de la fórmula NH_2Het , H-Het unido a través de N, H-
 $\text{NHR}_{10}\text{Het}$, H- NHR^{10}Ay , y similares también pueden ser empleadas en
 la conversión anterior y se contemplan dentro de la presente
 invención.

10 Como un ejemplo más, un compuesto de la fórmula (I-E), en
 donde X es halógeno, puede ser convertido a un compuesto de la
 fórmula (I-F) utilizando técnicas de aminación conocidas por aquellos
 expertos en el campo.



20 en donde:

X es halógeno, tal como cloro, bromo o yodo;

$\text{R}^{1'}$ es un nucleófilo de amina seleccionado del grupo que
 consiste de Het unido a través de N, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, y
 $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$; y

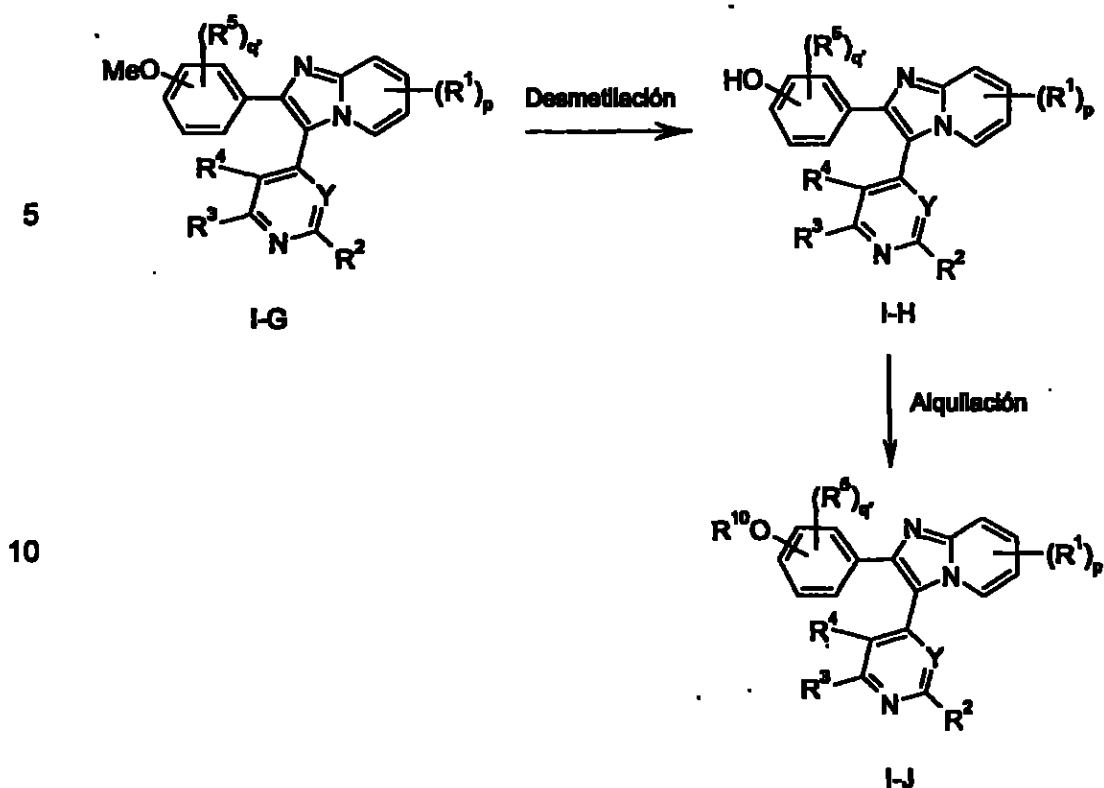
25 p' es 0, 1, 2 o 3;

y todas las otras variables son como se definieron con relación a cualquiera de los esquemas descritos anteriormente.

La reacción puede ser realizada a través de una adaptación de procedimientos encontrados en la técnica (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144), en donde un compuesto de la fórmula (I-E) es tratado con una amina, una fuente de paladio (0) o de níquel (0) y una base, opcionalmente en un solvente adecuado, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 200°C. Las fuentes adecuadas de paladio (0) incluyen, pero no se limitan a, acetato de paladio (II) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). Las bases típicas para utilizarse en la reacción incluyen, por ejemplo, ter-butoxido de sodio y carbonato de cesio. La reacción se puede realizar en amina neta o en un solvente adecuado. El tolueno es un ejemplo de un solvente adecuado.

Como un ejemplo más, un compuesto de la fórmula (I-G) (es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde q es 1 o más y por lo menos uno de R⁶ es -O-metilo) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-H) (es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde q es 1 o más y por lo menos uno de R⁵ es -OH) utilizando técnicas convencionales de desmetilación. Además, un compuesto de la fórmula (I-H) opcionalmente puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-J) (es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde q es uno o más y por lo menos uno de R⁵ es -OR¹⁰). Por ejemplo, las conversiones anteriores están representadas esquemáticamente como sigue:

169 173



15 en donde q' es 1, 2, 3 o 4; Me es metilo, y todas las otras variables son como se definieron con relación a cualquiera de los procedimientos detallados anteriormente.

La reacción de desmetilación puede ser realizada tratando un compuesto de la fórmula (I-G) en un solvente adecuado con un ácido Lewis a una temperatura de -78°C a temperatura ambiente, para producir un compuesto de la fórmula (I-H). Típicamente, el solvente es un solvente inerte tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno, y similares. El ácido Lewis puede ser tribromuro de boro, yoduro de trimetilsililo, y similares.

25 Opcionalmente, un compuesto de la fórmula (I-H) además

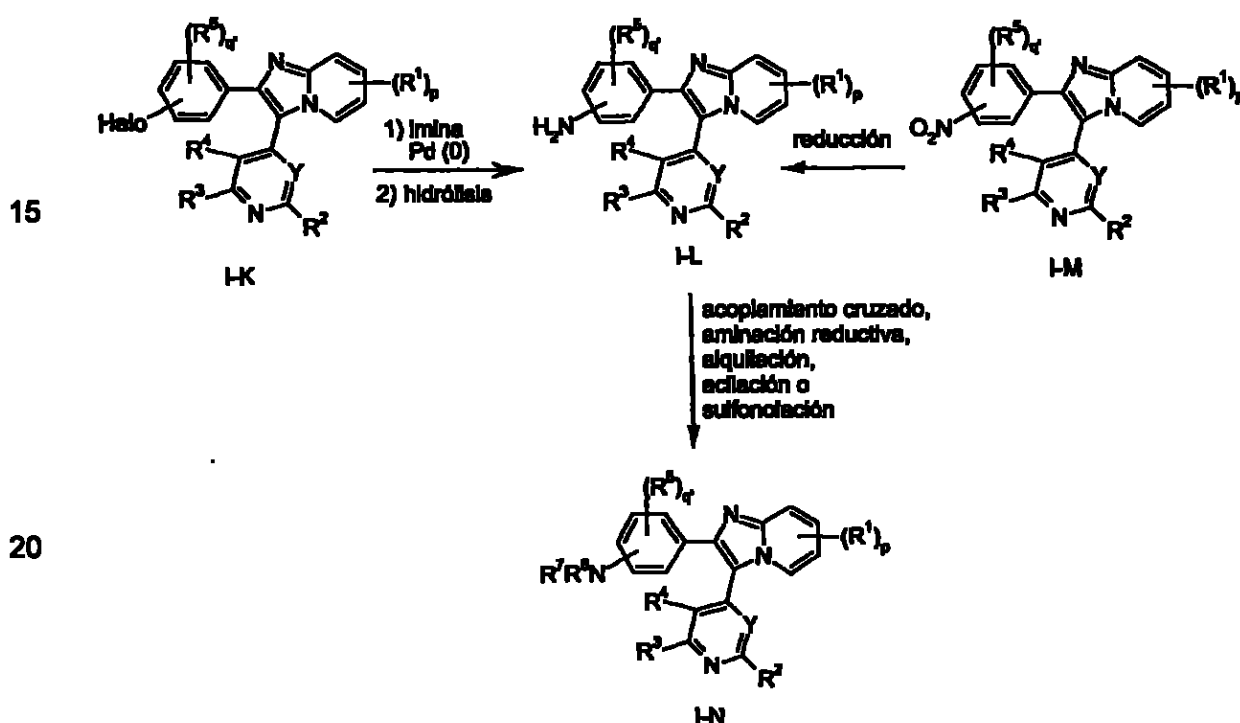
puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-J) a través de una reacción de alquilación. La reacción de alquilación puede ser realizada tratando un compuesto de la fórmula (I-H) en un solvente adecuado con un halogenuro de alquilo de la fórmula R^{10} -halo, en
5 donde R^{10} es como se definió anteriormente, para formar otro compuesto de la fórmula (I-J). La reacción de preferencia se realiza en presencia de una base y opcionalmente calentando a 50-200°C. La reacción puede ser realizada en solventes tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, y similares. Típicamente, la
10 base es carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, o similares. Además, como será evidente para aquellos expertos en la técnica, la reacción de alquilación puede ser realizada bajo condiciones de Mitsunobu.

Los métodos de la reacción anterior también se pueden utilizar
15 para convertir un compuesto de la fórmula (I), en donde por lo menos uno de R^1 es -OMe, a un compuesto de la fórmula (I) en donde por lo menos uno de R^1 es -OH y un compuesto de la fórmula (I) en donde por lo menos uno de R^1 es -OR¹⁰. En otra modalidad, los métodos anteriores se emplean para hacer la misma conversión cuando R^3 o
20 R^4 es -OMe, para preparar el compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 o R^4 es -OH o un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 o R^4 es -OR¹⁰.

En otro ejemplo más, un compuesto de la fórmula (I-K) (es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde q es 1 o más y por lo
25 menos uno de R^5 es halógeno) o un compuesto de la fórmula (I-M)

(es decir, un compuesto de la fórmula (I), en donde q es 1 o más y por lo menos uno de R⁵ es nitro) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (I-L) (es decir, un compuesto de la fórmula (I) en donde q es 1 o más y por lo menos uno de R⁵ es -NH₂).

5 Opcionalmente, después se puede convertir un compuesto de la fórmula (I-L) a un compuesto de la fórmula (I-N) (es decir, un compuesto de la fórmula (I) en donde q es 1 o más y por lo menos uno de R₅ es -NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ ambos no son H). Por ejemplo, las conversiones anteriores están representadas esquemáticamente como siguen:



en donde q' es 1, 2, 3 o 4, y todas las otras variables son como se definieron con relación a cualquiera de los procedimientos descritos

25

172 126

anteriormente:

El procedimiento de convertir un compuesto de la fórmula (I-K) o un compuesto de la fórmula (I-L) se realiza haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I-K) con una imina en presencia de una
5 fuente de paladio (0), una base y un ligando adecuado, seguido por hidrólisis para dar el compuesto de la fórmula (I-L). Ver, J. Wolfe, y otros, Tetrahedron Letters 38:6367-6370 (1997). Típicamente, la imina es benzofenonimina, la fuente de paladio (0) es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), la base es ter-butóxido de
10 sodio y el ligando es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico. Los solventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

Un compuesto de la fórmula (I-L) también puede ser obtenido a partir de un compuesto de la fórmula (I-M) a través de reducción. La reducción convenientemente se puede realizar utilizando zinc,
15 estaño, o fierro y ácido, utilizando cloruro de estaño (II), o utilizando catalizador de paladio o de platino bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente adecuado como es obvio para aquellos en la síntesis orgánica.

La reacción del compuesto de la fórmula (I-L) con un
20 compuesto de la fórmula R⁷-halógeno en un solvente adecuado en presencia de una base, opcionalmente con calentamiento, se puede utilizar para preparar un compuesto de la fórmula (I-N). Típicamente, la base es trietilamina o piridina y en solventes N,N-dimetilformamida, y similares.

25 Se pueden obtener compuestos adicionales de la fórmula (I-N)

173 77
a través de aminación reductiva de un compuesto de la fórmula (I-L) con una cetona o aldehído. Ver, A. Abdel-Magid, y otros, J. Org. Chem. 61:3849-3862 (1996). Típicamente, un compuesto de la fórmula (I-L) es tratado con un aldehído o una cetona en presencia
5 de un ácido, tal como ácido acético, y un agente de reducción, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente inerte tal como dicloroetano y similares.

Los métodos de reacción anteriores pueden ser utilizados para convertir un compuesto de la fórmula (I), en donde por lo menos uno
10 de R¹ es halógeno, a un compuesto de la fórmula (I) en donde por lo menos uno de R¹ es -NH₂, o un compuesto de la fórmula (I) en donde por lo menos uno de R⁶ es -NR⁷R⁸ (en donde R⁷ y R⁸ ambos no son H). En otra modalidad, los métodos anteriores son empleados para hacer la misma conversión cuando R³ o R⁴ es halógeno, para
15 preparar un compuesto de la fórmula (I), en donde R³ o R⁴ es -NH₂ o un compuesto de la fórmula (I) en donde R³ o R⁴ es -NR⁷R⁸ (en donde R⁷ y R⁸ ambos no son H).

Otras transformaciones bien conocidas por aquellos expertos en la técnica para utilizarse con anilinas pueden ser utilizadas para
20 convertir un compuesto de la fórmula (I-L) a un compuesto de la fórmula (I-N).

Como es obvio para aquellos expertos en la técnica, los pasos de las reacciones de síntesis anteriores y las reacciones de conversión descritas anteriormente pueden ser redispuestos en
25 cualquier forma adecuada de acuerdo con el conocimiento

convencional en la técnica. Por lo tanto, el orden de los pasos en los esquemas de síntesis anteriores y en las reacciones de conversión descritas anteriormente no es crítico para la práctica de la presente invención.

5 Basándose en esta descripción y los ejemplos contenidos aquí, un experto en la técnica fácilmente puede convertir los compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a otro compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o
10 derivado fisiológicamente funcional del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos radiomarcados de la fórmula (I) y compuestos biotinilados de la fórmula (I). Los compuestos radiomarcados de la fórmula (I) y los compuestos biotinilados de la fórmula (I) pueden ser preparados
15 utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos radiomarcados de la fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado para producir compuestos radiomarcados de la fórmula (I).

20 En una modalidad, los compuestos de la fórmula (I) son titulados.

Los compuestos radiomarcados de la fórmula (I) y los compuestos biotinilados de la fórmula (I) son útiles en ensayos para la identificación de compuestos para el tratamiento o profilaxis de
25 infecciones virales, tales como infecciones virales por herpes. Por

175 139
1:1

consiguiente, la presente invención proporciona un método de ensayo para identificar compuestos que tienen actividad para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales tales como infecciones virales por herpes, y sobre todo comprende el paso de unir
5 específicamente el compuesto radiomarcado de la fórmula (I) o los compuestos biotinilados de la fórmula (I) a la proteína objetivo. Más específicamente, los métodos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión de competencia. Los compuestos radiomarcados de la fórmula (I) pueden ser enviados en ensayos de acuerdo con los
10 métodos convencionales en la técnica.

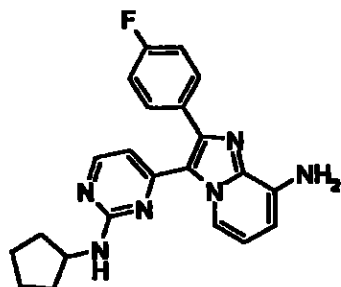
Los siguientes ejemplos son modalidades ilustrativas de la invención, no limitan el alcance de la función de ninguna forma, y la invención es decidida por las reivindicaciones que siguen. Los reactivos están comercialmente disponibles o se prepararon de
15 acuerdo con procedimientos en la técnica. Los números de ejemplos se refieren a aquellos compuestos listados en los cuadros anteriores. Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR se obtuvieron en espectrofotómetros de Varian Unity Plus NMR a 300 o 400 MHz, y 75 o 100 MHz respectivamente. La ^{19}F NMR se registró a 282 MHz. Los espectros
20 de masa se obtuvieron en espectrómetros de masas de Micromass Platform, o ZMD de Micromass Ltd. Altrincham, UK, utilizando ya sea Ionización Química Atmosférica (APCI) o Ionización de Electroasperción (ESI). Se utilizó cromatografía de capa delgada analítica para verificar la pureza de algunos intermediarios que no
25 pudieron ser aislados o que fueron demasiado inestables para una

180
176 13

caracterización completa, y para seguir el progreso de las reacciones. A menos que se indique otra cosa, esto se realiza utilizando gel de sílice (gel de sílice de Merck 60 F254). A menos que se indique otra cosa, la cromatografía de columna para la purificación de algunos compuestos utilizó gel sílice de Merck 60 (230-400 mallas), y el sistema de solvente establecido bajo presión. Todos los compuestos se caracterizaron como su forma de base libre a menos que se indique otra cosa. A veces se formaron sales de clorhidrato correspondientes para generar sólidos en donde se observe.

EJEMPLO 1

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina



a) 2-(4-fluorofenil)-8-nitroimidazol[1,2- α]piridina.

A una solución de 2-amino-3-nitropiridina (1.3 g, 9.3 mmoles) en 20 ml de N,N-dimetilformamida se agregó 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (2 g, 9.3 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla resultante se concentró

17x 181

a un sólido al vacío. Este residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y una solución de cloruro de sodio acuoso. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para dar un sólido. Este sólido se recrystalizó a partir de metanol para proporcionar 870 mg (36%) de 2-(4-fluorofenil)-8-nitroimidazol[1,2- α]piridina como un sólido café. ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 8.98 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (q, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.15 (t, 1H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -113.7; MS m/z 258 (M+1).

b) 1-[2-(4-fluorofenil)-8-nitroimidazol[1,2- α]piridin-3-il]etanona

Se agrego 2-(4-fluorofenil)-8-nitroimidazo[1,2- α]piridina [2g, 7.8 mmoles) a 15 ml de anhídrido acético. A esta mezcla se le agregó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a una lechada, se neutralizó a través de la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a un sólido. Este sólido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1:1 acetato de etilo:hexano) para dar 1.3 g (55%) de 1-[2-(4-fluorofenil)-8-nitroimidazol[1,2- α]piridin-3-il]etanona como un sólido café. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.93 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.78 (q, 2H), 7.46 (m, 3H), 2.20 (s, 3H); MS m/z 300 (M+1).

c) 1-[8-amino-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]etanona

Una solución de 1-[2-(4-fluorofenil)-8-nitroimidazol[1,2- α]piridin-3-il]etanona (100 mg, 0.33 mmoles) en 3 ml de metanol se agregó a una suspensión de fierro (93 mg, 1.7 mmoles) y cloruro de amonio (149 mg, 2.8 mmoles) en metanol acuoso. Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida a un sólido. Este sólido se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (5% de metanol en diclorometano) para dar 63 mg (70%) de 1-[8-amino-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]etanona como una espuma. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.21 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.94 (t, 1H) 6.72 (d, 1H), 4.63 (amplia s, 2H), 2.19 (s, 3H); MS m/z 270 (M+1).

d) N'-[3-[(2E)-3-(dimetilamino)-2-propenol]-2-(4-fluorofenil)-imidazol(1,2- α)piridin-8-il]-N,N-dimetilimidoformamida

Una solución de 1-[8-amino-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]etanona (150 mg, 0.56 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida dimetil acetal se calentó a reflujo durante 6 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguidos por cromatografía de gel de sílice (1:1 acetona:acetato de etilo) proporcionó 130 mg

179 183

(62%) de N'-[3-[(2E)-3-(dimetilamino)-2-propenoil]-2-(4-fluorofenil)-imidazol(1,2- α]piridin-8-il]-N,N-dimetilimidoformamida como una espuma. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.28 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76 (q, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 2.4-3.3 (m, 12H); MS m/z 380 (M+1).

e) Clorhidrato de N-ciclopentilguanidina

(Preparada a través de la modificación de un procedimiento Bannard, R. A. B.; Casselman, A. A.; Cockburn, W. F.; y Brown, G. M. Can, J. Chem. 1958, 36, 1541-1549). A una solución de sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (13.9 g, 50.0 mmoles) en 40 ml de agua se agregó ciclopentilamina (14.8 ml, 150 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 20 minutos y después a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío y se aceotrópica con metanol. Se agregó agua (a aproximadamente 100 ml) y se agregó Amberlite IRA 400 (Cl^-). La mezcla se agitó durante 1 hora y después la resina se removió mediante filtración. La solución se concentró al vacío y se hizo aceotrópica con metanol. El residuo se recrystalizó a partir de metanol-acetona para dar clorhidrato de N-ciclopentilguanidina (7.0 g, 86%) como un sólido blanco fino. ^1H NMR (D_2O): δ 3.62 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.52-1.32 (m, 6 H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 156.23, 53.11, 32.15, 23.13; MS m/z 128 (M+1).

180 184
f) N'-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil-2-(4-fluorofenil)]-imidazol[1,2- α]piridin-8-il]-N,N-dimetilimidoformamida

A una solución de N'-[3-[(2E)-3-(dimetilamino)-2-propenol]-2-(4-fluorofenil)imidazol(1,2- α]piridin-8-il]-N,N-dimetilimidoformamida
5 (130 mg, 0.34 mmoles) en N,N-dimetilformamida se agregó clorhidrato de N-ciclopentilguanidina (168 mg, 1.02 mmoles) seguido por carbonato de potasio anhidro (140 mg, 1.02 mmoles). La solución resultante se calentó a 100°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron acetato de etilo y agua. Las
10 fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron con salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo) para dar N'-[3-[2-
15 (ciclopentilamino)-4-pirimidinil-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-8-il]-N,N-dimetilimidoformamida (80 mg, 53%) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.09 (amplia s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H);
20 MS m/z 444 (M+1).

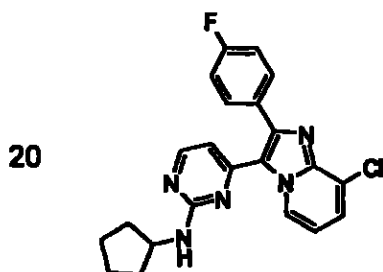
g) 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-imidazol[1,2- α]piridin-8-amina

Se disolvió en metanol N'-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil-
25 2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-8-il]-N,N-dimetilimidoformamida

(70 mg, 0.16 mmoles). A esta solución se agregó 1 N de hidróxido de sodio acuoso y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío seguido por la adición de acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase de acetato de etilo se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo) para dar 55 mg (88%) de 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]-piridin-8-amina como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (q, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.7; MS m/z 389 (M+1).

EJEMPLO 2

4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina



a) 2-amino-3-cloropiridina

Se colocó 2,3-dicloropiridina (20 g, 0.14 moles) en una bomba de acero. A esto se agregaron 300 ml de hidróxido de amonio

concentrado, la bomba se selló y se calentó a 190°C durante 48 horas. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se abrió. Se agregaron acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio),
5 se filtró y se concentró a un sólido. Este sólido se cristalizó a partir de un volumen pequeño de acetato de etilo para dar 12.6 g (70%) de 2-amino-3-cloropiridina como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.58 (q, 1H), 5.0 (amplia s, 2H); MS m/z 129 (M+H).

10

b) 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2-α]piridina

A una solución de 2-amino-3-cloropiridina (6.51 g, 51 mmoles) y 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (13.0 g, 60 mmoles) en 100 ml de etanol se agregó bicarbonato de sodio (4.91 g, 60 mmoles) y la
15 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla resultante se concentró a un sólido al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución de cloruro de sodio acuosa. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró a través de una almohadilla de gel de
20 sílice y se concentró para dar un sólido. Este sólido se recrystalizó a partir de acetonitrilo, para dar 10.1 g (80%) de 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2-α]piridina como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H), 7.96 (q, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.73 (t, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -114.0; MS m/z 247 (M+1).

25

c) 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-carbaldehído

Se enfriaron 10 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C y se trataron con oxloruro de fósforo (1.0 ml, 11 mmoles). Después de completar la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. A esto se le burbujeó 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridina (1.15 g, 4.7 mmoles) y la solución resultante se agitó durante la noche. Se agregó agua a la reacción. La mezcla se neutralizó a un pH de 7 con hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los productos orgánicos se lavaron salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó a partir de acetonitrilo para dar 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (1.1 g, 85%) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.05 (s, 1H), 9.60 (d, 1H), 7.86 (q; 2H), 7.65 (d, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.08 (t, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -110.8; MS m/z 275 (M+1).

d) 1-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-yl]-2-propin-1-ona

A una suspensión fría (-78°C) de 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (0.94 g, 3.42 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano se agregó bromuro de etilmagnesio (15 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano, 7.5 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, después a 0°C durante 2 horas. La solución resultante se vació en agua y se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración proporciona un sólido blanco. Este sólido se disolvió en 60 ml de diclorometano y a esta solución se le agregó dióxido de manganeso (10 g, 115 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1:1 hexanos:acetato de etilo) para dar 1-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (0.56 g, 55%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.67 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.12 (m, 3H), 2.89 (s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -111.6; MS m/z 299 (M+1).

e) 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-propin-1-ona

A una solución de 1-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (740 mg, 2.5 mmoles) en 20 ml de etanol se agregó clorhidrato de ciclopentilguanidina (600 mg, 3.7 mmoles), seguido por carbonato de potasio sólido (510 mg, 3.7 mmoles). La solución resultante se calentó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a un sólido. Se agregaron agua y diclorometano. Las fase se separaron y los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar 4-[8-cloro-2-(4-

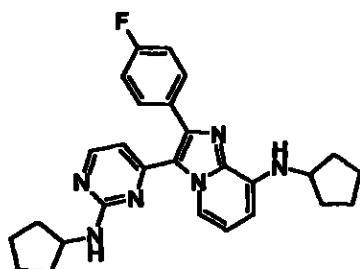
185 189

fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-propin-1-ona
(600 mg, 59%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.48 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.68 (q, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H), ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.0; MS m/z 408 (M+1).

EJEMPLO 3

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

10



15

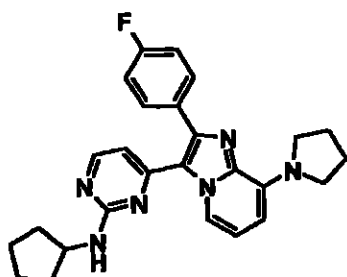
A una solución de 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidina (200 mg, 0.49 mmoles) en 10 ml de ciclopentilamina se agregó, sucesivamente, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (91 mg, 0.15 mmoles),
20 carbonato de cesio (0.24 g, 0.7 mmoles) y acetato de paladio II (22 mg, 0.1 mmoles). La mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 18 horas en ese tiempo la reacción se juzgó como completa a través de cromatografía de capa delgada. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron acetato de etilo y
25 agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y

salmuera. Los productos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a un sólido. Este sólido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1:1 hexanos:acetato de etilo) para dar N-ciclopentil-3-[2-
5 (ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (120 mg, 55%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.80 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.62 (q, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.22 (d, 2H), 4.34 (m, 1H); 3.93 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 12H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.9; MS m/z 457
10 (M+1).

EJEMPLO 4

N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-(1-pirrolidinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

15



20

En una forma similar aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (150 mg, 0.37 mmoles) y 5 ml de pirrolidina se obtuvo N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-(1-pirrolidinil)imidazo[1,2-
25 α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (70 mg, 43%) como un sólido. ^1H NMR

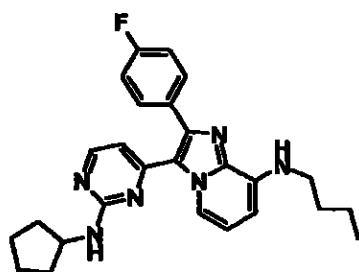
(CDCl₃) δ 8.77 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (q, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 2.0-2.1 (m, 6H), 1.41.9 (m, 6H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -114.5; MS m/z 443 (M+1).

5

EJEMPLO 5

N-butil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo(1,2-α)piridin-8-amina

10



15

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2-α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (150 mg, 0.37 mmoles) y 10 ml de N-butilamina se obtuvo N-ciclopentil-4-[2-(4-fluorofenil)-8-(1-pirrolidinil)imidazo[1,2-α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (90 mg, 55%) como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.81 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.62 (q, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.24 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.27 (q, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.41.9 (m, 10 H), 0.98 (t, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -113.9; MS m/z 445 (M+1).

25