(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 707 305**

(51) Int. CI.:

C07D 471/08	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	***C07D 498/04***	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/498	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/538	(2006.01)		
A61K 31/5383	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61K 31/541	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/US2013/075906**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100065**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13818899 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2935263**

(54) Título: **Imidazopiridinas sustituidas como inhibidores de HDM2**

(30) Prioridad:

20.12.2012 US 201261740232 P
12.03.2013 US 201361777472 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2019

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
07065-0907 Rahway , New Jersey , US

(72) Inventor/es:

BOLISETTI, RAGHU;
CAMMARANO, CAROLYN MICHELE;
CHRISTOPHER, MATTHEW, P.;
FRADERA LLINAS, FRANCESC XAVIER;
GHOSH, PARTHA;
MACHACEK, MICHELLE;
MARTINEZ, MICHELLE;
PANDA, JAGANNATH;
REUTERSHAN, MICHAEL HALE;
SAMALA, JAYA PRAKASH;
SHIZUKA, MANAMI;
SUN, BINYUAN;
THOMPSON, CHRISTOPHER FRANCIS;
TONY KURISSERY, ANTHAPPAN;
TROTTER, B. WESLEY;
VOSS, MATTHEW, E.;
YANG, LIPING;
ALTMAN, MICHAEL, D.;
BOGEN, STEPHANE, L. y
DOLL, RONALD, J.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Imidazopiridinas sustituidas como inhibidores de HDM2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a novedosos compuestos útiles como inhibidores, reguladores o moduladores de proteínas doble minuto 2 humanas ("HDM2"), composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades que involucran proliferación celular anormal, y enfermedades causadas por niveles inadecuados de p53.

Antecedentes de la invención

La proteína p53 supresora de tumores desempeña un papel central en el mantenimiento de la integridad del genoma en una célula al regular la expresión de una gran variedad de genes responsables de la reparación del ADN, el ciclo celular y la detención del crecimiento, y la apoptosis [May *et al.,* Oncogene 18 (53) (1999) pág. 7621-7636; Oren, Cell Death Differ. 10 (4) (2003) pág. 431-442, Hall y Peters, Adv. Cancer Res., 68: (1996) pág. 67-108; Hainaut *et al*., Nucleic Acid Res., 25: (1997) pág. 151-157; Sherr, Cancer Res., 60: (2000) pág. 3689-95]. En respuesta a las señales de estrés oncogénico, la célula desencadena el factor de transcripción p53 para activar los genes implicados en el ciclo celular de regulación, que de ese modo inicia la apoptosis o la detención del ciclo celular. La apoptosis facilita la eliminación de las células dañadas del organismo, mientras que la detención del ciclo celular permite que las células dañadas reparen el daño genético [revisado en Ko *et al*., Genes y Devel. 10: (1996) pág. 1054-1072; Levine, Cell 88: (1997) pág. 323-331]. La pérdida de las funciones de protección de p53 predispone a las células dañadas a progresar a un estado canceroso. La inactivación de p53 en ratones conduce sistemáticamente a una tasa inusualmente alta de tumores [Donehower *et al*., Nature, 356: (1992) pág. 215-221].

El factor de transcripción p53 promueve la expresión de varios genes reguladores del ciclo celular, incluido su propio regulador negativo, el gen que codifica la proteína doble minuto de ratón 2 (MDM2) [Chene, Nature Reviews Cancer 3: (2003) pág. 102-109; Momand, Gene 242: (1-2): (2000) pág. 15-29; Zheleva *et al*. Mini. Rev. Med. Chem. 3 (3): (2003) pág. 257-270]. La proteína MDM2 (designada HDM2 en seres humanos) actúa para regular negativamente la actividad de p53 de forma autorreguladora [Wu *et al*., Genes Dev., 7: (1993) pág. 1126-1132; Bairak *et al*., EMBO J, 12: (1993) pág. 461-468]. En ausencia de señales de estrés oncogénico, es decir, en condiciones celulares normales, la proteína MDM2 sirve para mantener la actividad de p53 en niveles bajos [Wu *et al*., Genes Dev., 7: (1993) pág. 1126-1132; Barak *et al*., EMBO J, 12: (1993) pág. 461-468]. Sin embargo, en respuesta al daño del ADN celular o bajo estrés celular, la actividad de p53 aumenta ayudando a evitar la propagación de clones de células permanentemente dañados por la inducción del ciclo celular y la detención del crecimiento o la apoptosis.

La regulación de la función de p53 se basa en un equilibrio adecuado entre los dos componentes de este sistema de autorregulación p53-MDM2. De hecho, este equilibrio parece ser esencial para la supervivencia celular. Existen al menos tres formas en que MDM2 actúa para regular negativamente la actividad de p53. En primer lugar, MDM2 puede unirse al dominio de activación transcripcional N-terminal de p53 para bloquear la expresión de genes sensibles a p53 [Kussie *et al*., Science, 274: (1996) pág. 948-953; Oliner *et al*., Nature, 362: (1993) pág. 857-860; Momand *et al*., Cell, 69: (1992) pág. 1237-1245]. En segundo lugar, MDM2 transporta p53 desde el núcleo al citoplasma para facilitar la degradación proteolítica de p53 [Roth *et al*., EMBO J, 17: (1998) pág. 554-564; Freedman *et al*., Mol Cell Biol, 18: (1998) pág. 7288-7293; Tao y Levine, Proc. Natl Acad Sci. 96: (1999) pág. 3077-3080]. Por último, MDM2 posee una actividad intrínseca de la ligasa E3 para conjugar ubiquitina a p53 para la degradación dentro de la ruta del proteosoma 26S dependiente de ubiquitina [Honda *et al*., FEBS Lett, 420: (1997) pág. 25-27; Yasuda, Oncogene 19: (2000) pág. 1473-1476]. Por lo tanto, MDM2 impide la capacidad del factor de transcripción p53 para promover la expresión de sus genes diana mediante la unión de p53 en el núcleo. La atenuación del sistema de autorregulación p53-MDM2 puede tener un efecto crítico en la homeostasis celular. Sistemáticamente, se ha informado una correlación entre la sobreexpresión de MDM2 y la formación de tumores [Chene, Nature 3: (2003) pág. 102-109]. La inactivación funcional de p53 de tipo silvestre se encuentra en muchos tipos de tumores humanos. Restaurar la función de p53 en células tumorales mediante terapia anti-MDM2 daría como resultado un retraso en la proliferación del tumor y, en cambio, estimularía la apoptosis. No es sorprendente entonces, que actualmente se esté realizando un esfuerzo sustancial para identificar nuevos agentes anticancerosos que obstaculicen la capacidad de HDM2 para interactuar con p53 [Chene, Nature 3: (2003) pág. 102-109]. Se ha demostrado que los anticuerpos, péptidos y oligonucleótidos antisentido destruyen la interacción p53-MDM2, que liberaría p53 del control negativo de MDM2, lo que lleva a la activación de la ruta p53 permitiendo que funcionen las señales normales de detención del crecimiento y/o la apoptosis, que ofrece un enfoque terapéutico potencial para tratar el cáncer y otras enfermedades caracterizadas por una proliferación celular anormal. [Véase, por ejemplo, Blaydes *et al*., Oncogene 14: (1997) pág. 1859-1868; Bottger *et al*., Oncogene 13 (10): (1996) pág. 2141-2147].

Se han descrito moléculas pequeñas, que se dice que antagonizan la interacción p53-MDM2. El documento WO 00/15657 (Zeneca Limited) describe derivados de piperizina-4-fenilo como inhibidores de la interacción entre MDM2 y p53. Grasberger *et al*. (J. Med. Chem., 48 (2005) pág. 909-912) (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research &

Development LL C) describe el descubrimiento y la estructura del co-cristal de benzodiazepinedionas como antagonistas de HDM2 que activan p53 en las células. Galatin *et al*. (J. Med. Chem. 47 (2004) pág. 4163-4165) describe un inhibidor de la sulfonamida no peptídico de la interacción p53-MDM2 y el activador de la transcripción dependiente de p53 en células que sobreexpresan MDM2.

La publicación de Estados Unidos n.º 2004/0259867 A1 y el documento 2004/0259884 A1 describe cis-imidazolas (Hoffmann La Roche Inc.) y el documento WO2005/110996A1 y el documento WO 03/051359 describe las cis-imidazolinas (Hoffmann La Roche Inc.) como compuestos que inhiben la interacción de MDM2 con péptidos similares a p53 que dan como resultado la antiproliferación. El documento WO 2004/080460 A1 describe compuestos de piperidina sustituidos como inhibidores de MDM2-p53 para tratar el cáncer (Hoffmann La Roche Inc.). El documento EP 0947494 A1 describe derivados de ácido fenoxi acético y fenoxi metiltetrazol que actúan como antagonistas de MDM2 e interfieren con la interacción proteína-proteína entre MDM2 y p53, lo que resulta en propiedades antitumorales (Hoffmann La Roche Inc.). Duncan *et al*., J. Am. Chem. Soc. 123 (4): (2001) pág. 554-560 describe un antagonista de p-53-MDM2, clorofusina, de un *Fusarium Sp.* Stoll *et al*., Biochemistry 40 (2) (2001) pág. 336-344 describe derivados de chalcona que antagonizan las interacciones entre la oncoproteína humana MDM2 y p53.

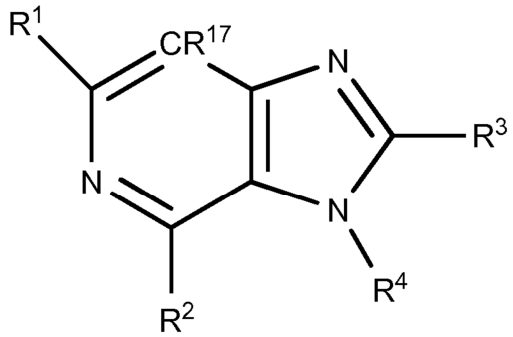
Existe la necesidad de inhibidores eficaces de la proteína HDM2 o MDM2 con el fin de tratar o evitar el cáncer, otras patologías asociadas a la proliferación celular, enfermedades asociadas a HDM2 o enfermedades causadas por una actividad inadecuada de p53. La presente solicitud divulga compuestos que tienen potencia para inhibir o antagonizar la interacción HDM2-p53 y MDM2-p53 y/o activar las proteínas p53 en las células.

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona novedosos compuestos que tienen actividad antagonista de HDM2 o MDM2, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y los compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de una o más enfermedades asociadas a HDM2, MDM2, p53, o péptidos p53. También se describen métodos para preparar los compuestos y las composiciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona una novedosa clase de compuestos de imidazopiridina sustituidos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y dichos compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la proteína HDM2.

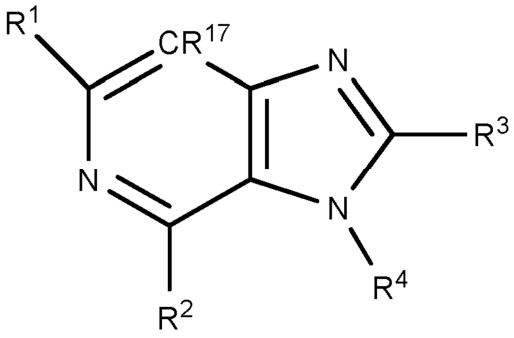
Por consiguiente, en un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

Descripción detallada de la invención

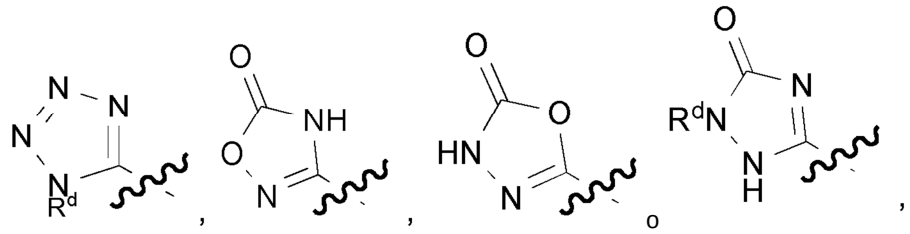
En una realización, la presente invención proporciona compuestos ilustrados como en la Fórmula I, como se ha descrito anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por consiguiente, en un aspecto la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

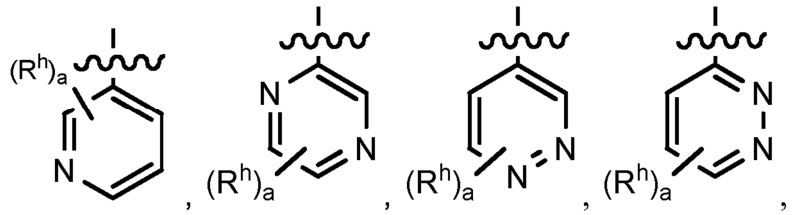
En donde

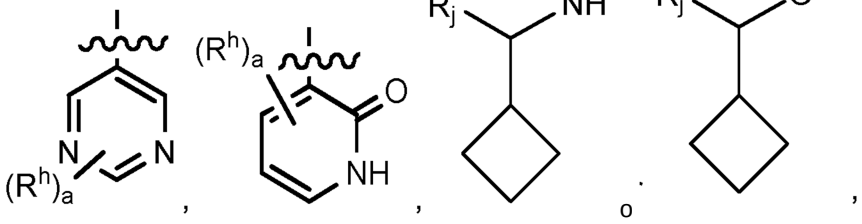
R^1 es COOH, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)NR^cSO_2R^c$, $C(O)NR^cSO_2NR^cR^c$, $NR^cSO_2R^c$,



en donde R^d es metilo o H.

R^2 es



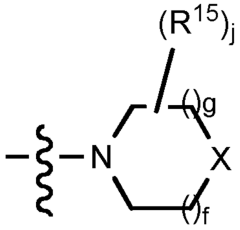


R_j es H o metilo,

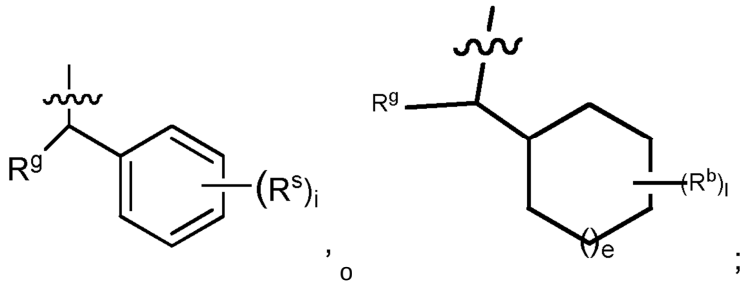
R^h es independientemente halo, NR^cR^c, hidroxialquilo C_1-C_4, hidroxialcoxi C_1-C_4, -Oalquil C_1-C_3Oalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4;

a es 0, 1 o 2;

R^3 es



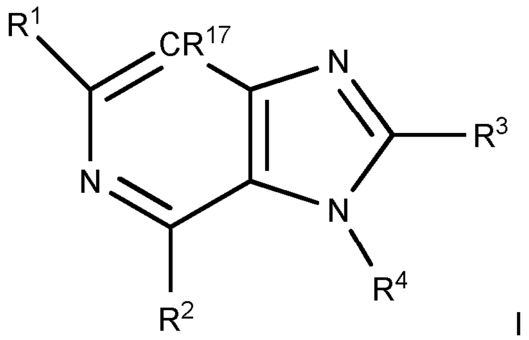
X es O, S, NR^{16}, $CR^{16}{}_2$, o SO_2;
R^{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocíclico, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3cicloalquilo C_3-C_5, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, e hidroxialquilo C_1-C_3;
dos R^{15} no adyacentes forman un puente alquileno C_2-C_3;
dos R^{15} adyacentes forman un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; o dos R^{15} unidos al mismo carbono forman =O, un cicloalquilo C_3-C_6 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
en el que el sustituyente fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_1-C_3; R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, $S(O)_2R^c$ $C(O)OR^{10}$ e hidroxialquilo C_1-C_3;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_1-C_3;
R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
R^f es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4, en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C_1-C_3, o heterocíclico de 4-6 miembros;
f es 0, 1 o 2;
g es 0 o 1;
j es independientemente 0, 1 o 2;
o R^3 es NR^8R^c, T-alquilo C_1-C_6, -T-arilo, -T-heteroarilo, T-heterocíclico, T-cicloalquilo C_3-C_7, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OR^c, SR^c, SO_2R^c, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3; R^8 es H, alquilo C_1-C_6, arilalquilo C_1-C_6 o heterocíclico, en donde el alquilo, arilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con alcoxi C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_8;
T es independientemente $-(CR^a{}_2)-$, $-C(=CH_2)-$ o -C(O)-;
R^a es independientemente H, OR^c, halo o alquilo C_1-C_3, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1-C_3, halo o haloalquilo C_1-C_8;
R^4 es



R^b y R^s son independientemente H, halo, haloalquilo C_1-C_8 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, $C(O)NHR^c$, o metilo;
R^{17} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, COOH, oxadiazolona, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, NR^cR^c, $-(CR^c{}_2)_z$cicloalquilo C_3-C_8, $-(CR^c{}_2)_z$heteroarilo, $-(CR^c{}_2)_z$arilo y $-(CR^c{}_2)_z$heterocíclico en donde el heteroarilo, arilo, heterocíclico, cicloalquilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, OH, halo o haloalquilo C_1-C_6;
i y I son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
e es 0, 1 o 2.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

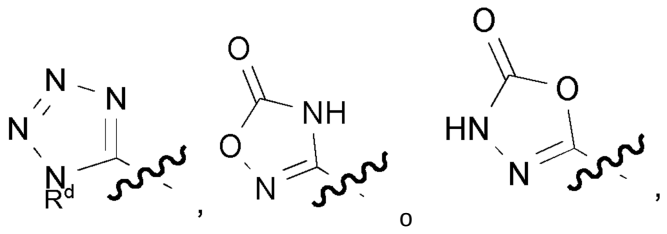
La presente invención también proporciona los siguientes compuestos en la Fórmula I:



I

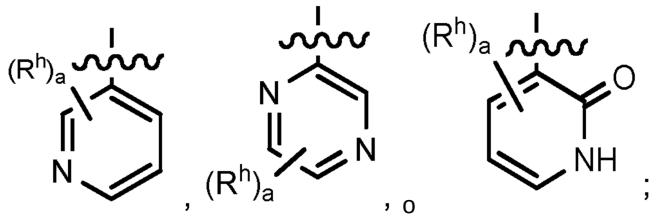
En donde

R^1 es COOH, $C(O)NR^cSO_2R^c$, $C(O)NR^cSO_2NR^cR^c$,



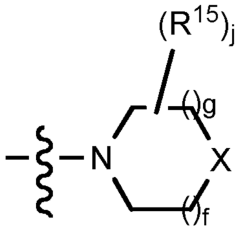
en donde R^d es metilo o H.

R^2 es



R^h es independientemente halo, hidroxialquilo C_1-C_4, hidroxialcoxi C_1-C_4, -Oalquil C_1-C_3Oalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4; a es 0, 1 o 2.

R^3 es



X es NR^{16}, $CR^{16}{}_2$, o SO_2;

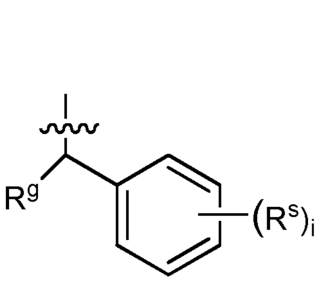
R^{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocíclico, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6,

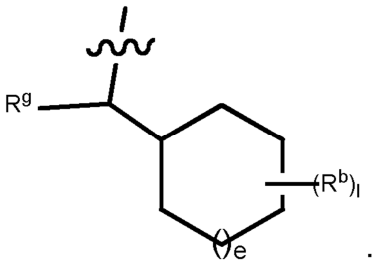
cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, e hidroxialquilo C_1-C_3; dos R^{15} no adyacentes forman un puente alquileno C_2-C_3;

dos R^{15} adyacentes forman un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; o dos R^{15} unidos al mismo carbono forman =O, un cicloalquilo C_3-C_6 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,

en el que el sustituyente fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_1-C_3; R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en haloalquilo C_1-C_3,

halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, e hidroxialquilo C_1-C_3;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
R^f es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4;
f es 0, 1 o 2;
g es 0 o 1;
j es independientemente 0, 1 o 2;
o R^3 es NR^8R^c, T-alquilo C_1-C_6, -T-arilo, -T-heteroarilo, T-heterocíclico, T-cicloalquilo C_3-C_7, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OR^c, SO_2R^c, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^8 es H, alquilo C_1-C_6, arilalquilo C_1-C_6 o heterocíclico, en donde el alquilo, arilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con alcoxi C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;
T es independientemente $-(CR^a{}_2)-$, $-C(=CH_2)-$ o -C(O)-;
R^a es independientemente H, OR^c, halo o alquilo C_1-C_3, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1-C_3, halo o haloalquilo C_1-C_3;
R^4 es

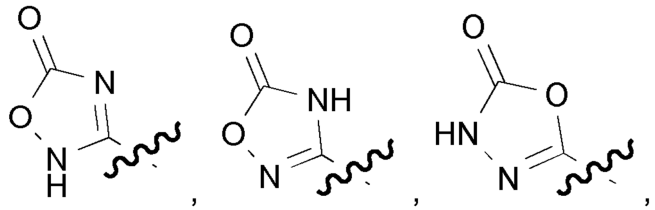


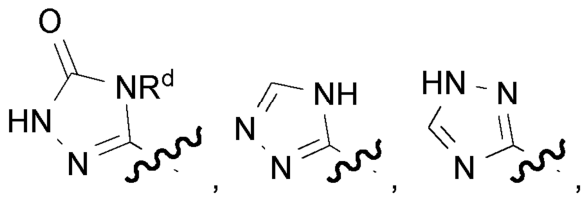
, o


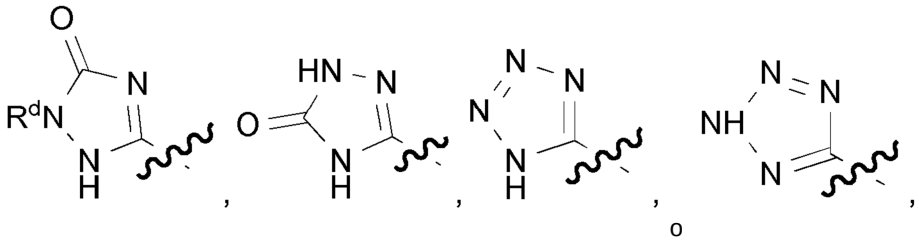
;

R^b y R^s son independientemente H, halo, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, $C(O)NHR^c$, o metilo;
R^{17} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, COOH, oxadiazolona, alquilo C_1-C_6, $-(CR^c{}_2)_z$cicloalquilo C_3-C_8, $-(CR^c{}_2)_z$heteroarilo, $-(CR^c{}_2)_z$arilo y $-(CR^c{}_2)_z$ heterocíclico en donde el heteroarilo, arilo, heterocíclico, cicloalquilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, OH, halo o haloalquilo C_1-C_6; i y l son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y e es 0, 1 o 2.
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R^1 es

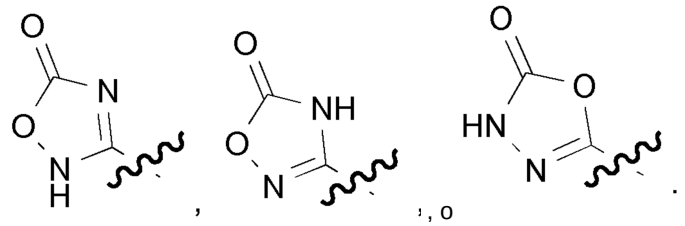




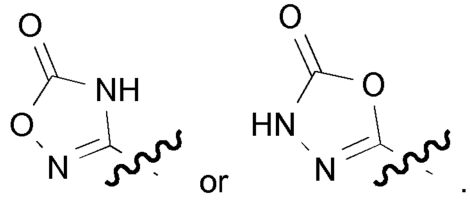


en donde R^d es CH_3 o H.

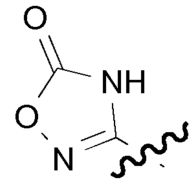
En otra realización, R^1 es COOH,



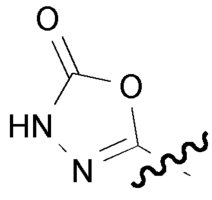
En otra realización, R^1 es COOH,



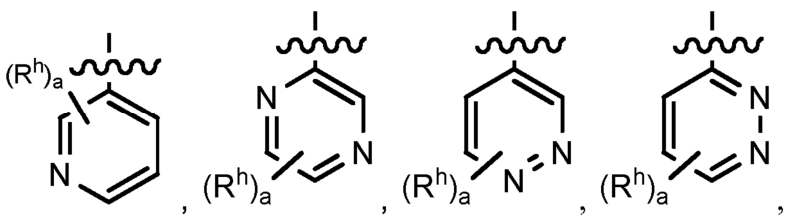
En una realización adicional, R^1 es

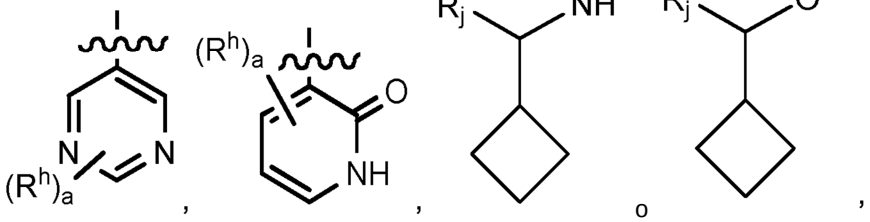


Aún en otra realización, R^1 es



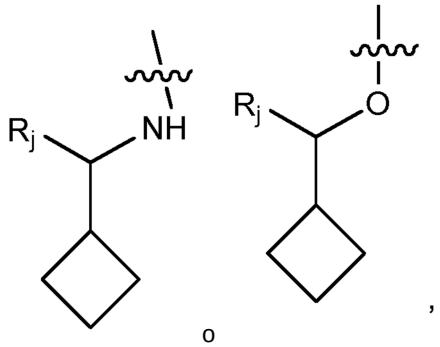
En una realización, R^2 es



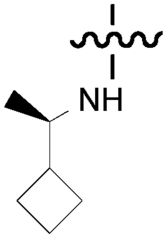


y R_j es H o metilo, R^h es halo, NR^cR^c, hidroxialquilo C_1-C_4, hidroxialcoxi C_1-C_4, -Oalquil C_1-C_3Oalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4; a es 0, 1 o 2.

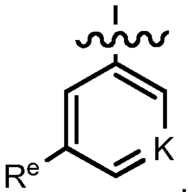
En una realización, R^2 es



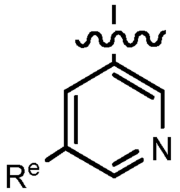
y R_j es H o metilo. En otra realización, R^2 es



En una realización adicional, R^2 es

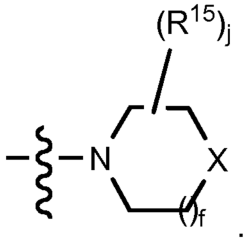


Aún en otra realización, R^2 es



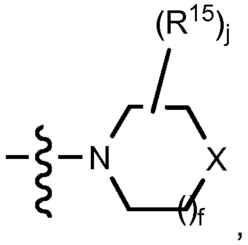
, y R^e es halo.

En una realización, R^3 es



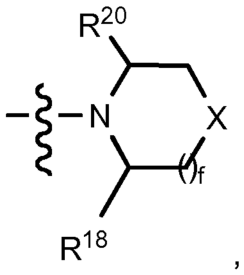
X es O, S, NR^{16}, $CR^{16}{}_2$, o SO_2;
R^{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocíclico, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3cicloalquilo C_3-C_5, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, e hidroxialquilo C_1-C_3;
dos R^{15} no adyacentes forman un puente alquileno C_2-C_3;
dos R^{15} adyacentes forman un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; o dos R^{15} unidos al mismo carbono forman =O, un cicloalquilo C_3-C_6 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
en el que el sustituyente fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_1-C_3;
R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, $S(O)_2R^cC(O)OR^{10}$ e hidroxialquilo C_1-C_3;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_1-C_3;
R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
R^f es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4, en donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C_1-C_3, o heterocíclico de 4-6 miembros;
f es 0, 1 o 2;
g es 0 o 1;
j es independientemente 0, 1 o 2;
o R^3 es NR^8R^c, T-alquilo C_1-C_6, -T-arilo, -T-heteroarilo, T-heterocíclico, T-cicloalquilo C_3-C_7, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OR^c, SR^c, SO_2R^c, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^8 es H, alquilo C_1-C_6, arilalquilo C_1-C_6 o heterocíclico, en donde el alquilo, arilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con alcoxi C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_8;
T es independientemente $-(CR^a{}_2)-$, $-C(=CH_2)-$ o -C(O)-;
R^a es independientemente H, OR^c, halo o alquilo C_1-C_3, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1-C_3, halo o haloalquilo C_1-C_3;

En un aspecto más de la invención para las realizaciones anteriores, R^3 es



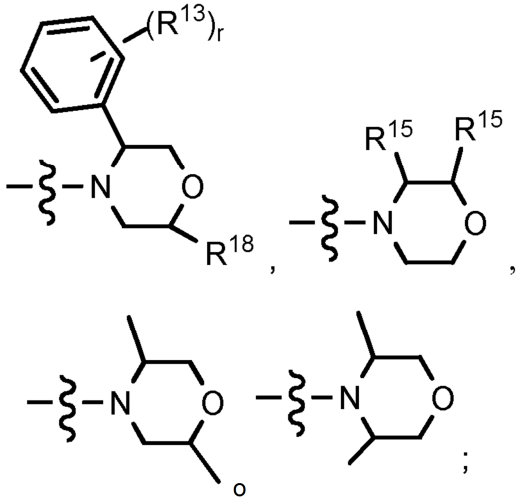
R^{15} es independientemente haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, halo, haloalcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, amino, CN, OH o SH; f es 0, 1 o 2; j es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
En una realización, R^{15} es independientemente halo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3 o NH_2
En una realización, j es independientemente 0, 1 o 2.
En una realización, f es 0 o 1.

En un aspecto más de la invención para las realizaciones anteriores, R^3 es



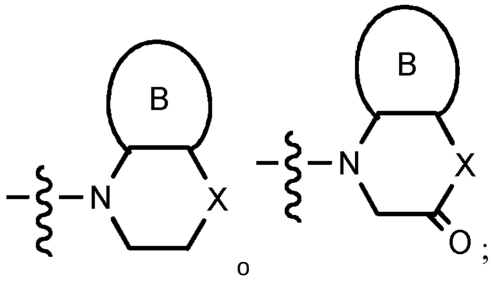
X es CH_2 u O;
R^{18} y R^{20} son independientemente H, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, halo, haloalcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquenilo C_2-C_6, amino, CN, OH o SH; y
f es 0, 1 o 2.

En otra realización, R^3 es



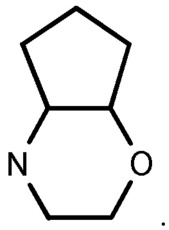
R^{13} es independientemente H o halo;
R^{15} es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{18} es H o alquilo C_1-C_6; y
r es independientemente 0, 1 o 2;

En una realización adicional, R^3 es

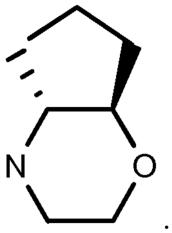


El anillo B es un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o un heterocíclico de 5 o 6 miembros, en donde O es el heteroátomo; X es CH_2, NH u O.

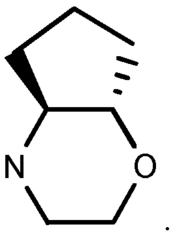
Aún en otra realización, R^3 es



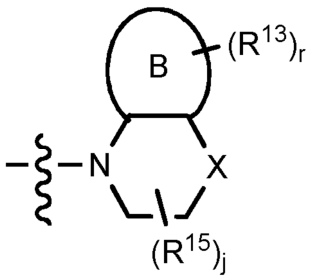
Aún en una realización, R^3 es



Aún en otra realización, R^3 es



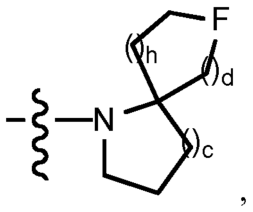
En una realización adicional, R^3 es



,

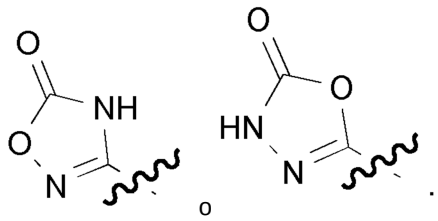
El anillo B es un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o un heterocíclico de 5 o 6 miembros, en donde O es el heteroátomo en el heterocíclico;
X es CH_2, o NH;
R^{13} es independientemente H, haloalquilo C_1-C_3, halo o alquilo C_1-C_3;
R^{15} es independientemente H, haloalquilo C_1-C_3, halo, OH, $C(O)R^f$, alcoxi C_1-C_3, alquilo C_1-C_3, o dos R^{15} a partir del mismo carbono forman =o;
R^f es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4;
r es independientemente 0 o 1; y
j es independientemente 0 o 1.

Aún en otra realización, R^3 es

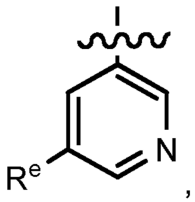


F es O o CH_2;
h es 0, 1 o 2;
c es 0, 1 o 2; y
d es 0, 1 o 2.

En otro aspecto de las realizaciones anteriores, R^1 es COOH,

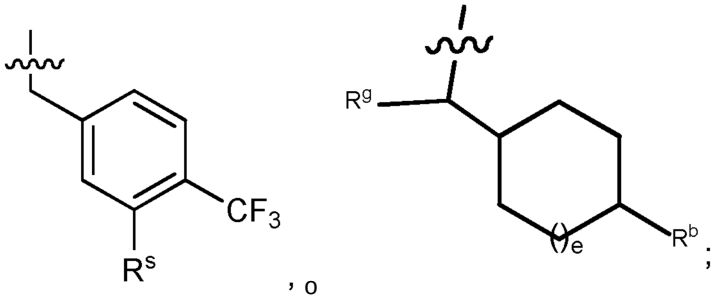


R^2 es



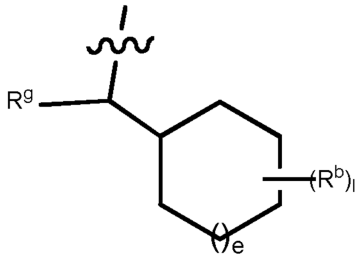
y R^e es halo.

En una realización, R^4 es



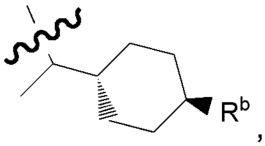
R^b es H, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, o metilo;
R^s es H o halo;
e es 0 o 1.

En una realización,
R^4 es



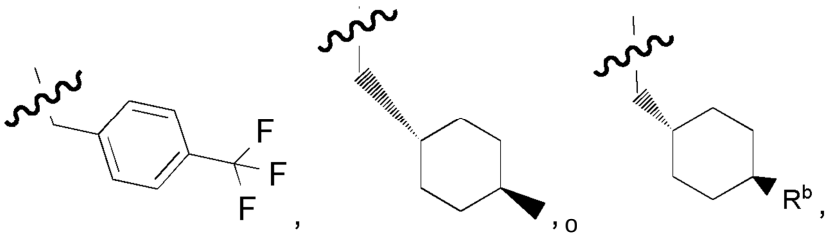
;

R^b es independientemente H, halo, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, C(O)NHR^c, o metilo;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
l es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
e es 0, 1 o 2. En otra realización, R^4 es CH_2-ciclohexilo,



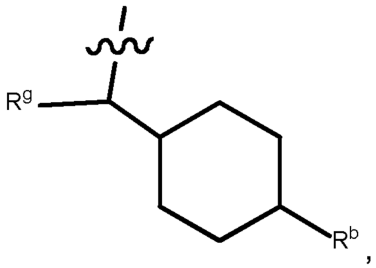
,

bencilo



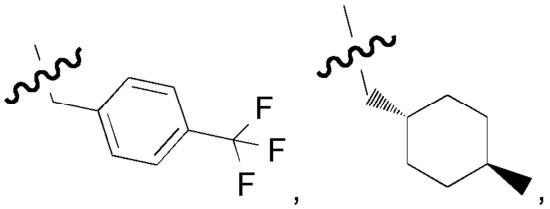
, o

y R^b es H, haloalquilo C_1-C_3, haloalquenilo C_2-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, alquilo C_1-C_3, alquenilo C_2-C_3, amino, CN, OH o SH.
En otra realización, R^4 es



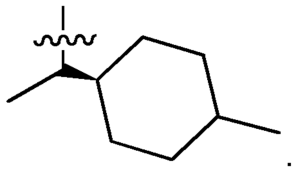
,

R^g y R^b son independientemente H o metilo.
En una realización adicional, R^4 es

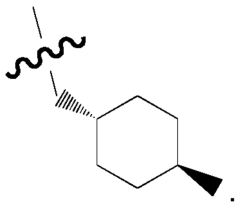


,

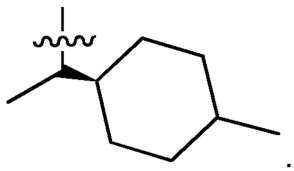
o



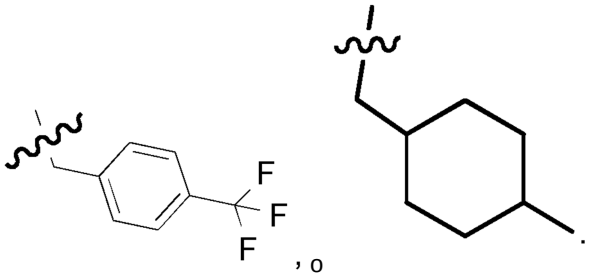
En una realización, R^4 es



En otra realización, R^4 es

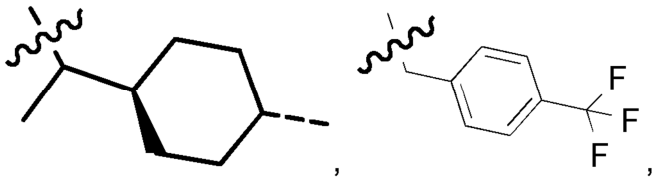


Aún en otra realización, R^4 es

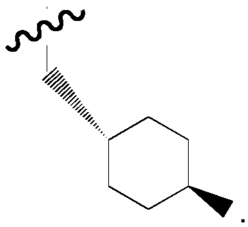


, o

En otra realización, R^4 es



o



Ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen:

ácido (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-{[(1R)-1-ciclobutiletil]amino}-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-

c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-{[(1R)-1-ciclobutiletil]amino}-2-(3-metilfenil)-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-{[(1R)-1-ciclobutiletil]amino}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[6-(trifluorometil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-etilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-oxa-5-azabiciclo[4.1.0]hept-5-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metil-1,4-oxazepan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-

il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-metoxietil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-(5-azaespiro[3.4]oct-5-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

o un estereoisómero de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los estereoisómeros de los mismos.

Otros ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen:

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(trans-2-metil-5-fenilmorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-4H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N-dimetil-D-prolinamida;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N-metil-D-prolinamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(3-etil-5-metilisoxazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(1-metiletoxi)metil]pirrolidin-1-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(trifluorometoxi)metil]pirrolidin-1-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(difluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(trans-2,3-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(7-oxa-1-azaespiro[4,4]non-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(8-oxa-1-azaespiro[4,5]dec-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1(5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metilisoxazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-D-prolinamida;
(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R)-5-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-(1-(trans-4-metilciclohexil)etil)-2-((R)-3-metilmorfolino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1R)-1-(4-metilciclohexil)etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(1R)-1-(4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-isopropilpirrolidin-1-il)-3-((R)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il)-3-((R)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il)-3-((R)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(2R)-4-acetil-2-metilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R)-4-(ciclopropilcarbonil)-2-metilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(2*R*,6*R*)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(ciclopropilcarbonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxipropil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-(1-propoxipropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-hidroxi-2-metoxi-1-feniletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-3-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(2,4-difluorofenil)-1-fluoroetil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-feniletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(2-fluorofenil)etenil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metilidenobutil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

o un estereoisómero de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los estereoisómeros de los mismos.

Ejemplos específicos adicionales de los compuestos de la invención incluyen:

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N-metil-L-prolinamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]hept-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etil(2-metoxietil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-

c]piridin-2-il]-N,N-dimetil-L-prolinamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxietil)(propil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(1-piridin-2-iletil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-L-prolinamida;
3-{2-[(2*S*,5*S*)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[cis-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[trans-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[cis-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(4aS,7aS)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metiloctahidro-2H-ciclopenta[b] pirazin-2-ona;
4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-etil-1-metilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1(5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(4a*R*,8a*R*)-1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de bencilo;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4a*R*,8a*R*)-octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(4a*R*,8a*R*)-6-benciloctahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-4-metil-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxioctahidroquinolin-1(2H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metiltiomorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-etoxi-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(4a*R*,7a*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol- 3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1-etiloctahidro-2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-(2-metoxietoxi)-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-5,5-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(trans)-3-metilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,3*R*)-3-etil-2-metilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6,6-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-piridin-2-ilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidro-4H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-

imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6-fluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazepin-5(5a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2,2,3-trimetilmorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metiloctahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-(bencilamino)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[bencil(metil)amino]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2*R*,3*R*)-2,3,6-trimetilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-1-metiletil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(fenilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1RorS)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-(1-(trans-4-metilciclohexil)etil)-2-((R)-3-metilmorfolino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de etilo;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-propanoilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(ciclobutilcarbonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(2*R*,6*R*)-4-butanoil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de metilo;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 1-metiletilo;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetil-N-propilpiperazina-1-carboxamida;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetil-N-(1-metiletil)piperazina-1-carboxamida;
3-{2-(4-acetil-2,3-dimetilpiperazin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-

c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[4-(ciclopropilcarbonil)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(2-metilpropanoil)piperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(ciclopropilcarbonil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(difluoroacetil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(ciclobutilcarbonil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N,3,5-tetrametilpiperazina-1-carboxamida;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N,3,5-trimetilpiperazina-1-carboxamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2,6-dimetilpiperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-4-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-2,6-dimetilpiperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(difluoroacetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[(1-metilciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(oxetan-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(metoxiacetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(2-metoxietoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[piridin-2-il(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(3-metilpiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(piridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-fluoro-2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(metoximetil)butil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metiletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-

oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(1-metiletoxi)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(metoximetil)propil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(metoximetil)-2-metilpropil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-(dimetilamino)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R o S)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-N-(metilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(dimetilsulfamoil)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-N-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
N-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}metanosulfonamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo;
4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de etilo;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(S o R)-ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1S o R)-1-etoxietil]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-etoxi-2-metoxietil]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2-metilpiperazm-1-il}-3-[(1R o *S)-1-(trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-etilciclohexil)metil]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-etilciclohexil)metil]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-

3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-{[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(3-etilciclopentil)metil]-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-cloro-3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona;
3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-4-(5-metil-piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-4-(5-metil-piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-cloro-3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-pirimidin-5-il-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(piridazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(piridazin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfanil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfonil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{1-[(metilsulfanil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-metil-1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
6-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}piridin-2(1H)-ona;
3-{4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(1-ciclobutiletoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

o un estereoisómero de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los estereoisómeros de los mismos.

Definiciones químicas

Como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, C_1-C_{10}, como en "alquilo C_1-C_{10}" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_{10}" incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo,

n-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y así sucesivamente.

Cuando se usa en las frases "alquilarilo", "alquilcicloalquilo" y "alquilheterociclilo", el término "alquilo" se refiere a la porción alquilo del resto y no describe el número de átomos en la porción heterociclilo del resto. En una realización, si no se especifica el número de átomos de carbono, el "alquilo" de "alquilarilo", "alquilcicloalquilo" y "alquilheterociclilo" se refiere a alquilo C_1-C_{12} y en una realización adicional, se refiere a alquilo C_1-C_6.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, saturado, monocíclico, bicíclico o espirocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. El cicloalquilo está opcionalmente puenteado (es decir, formando un resto bicíclico), por ejemplo con un puente de metileno, etileno o propileno. El cicloalquilo puede condensarse con un grupo arilo, tal como fenilo, y se entiende que el sustituyente cicloalquilo está unido a través del grupo cicloalquilo. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y así sucesivamente. "Cicloalquilo" también incluye anillos de cicloalquilo como se ha descrito anteriormente en donde $=CH_2$ reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono del anillo.

El término "ciclenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático, insaturado, monocíclico, bicíclico o espirocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. El ciclenilo está opcionalmente puenteado (es decir, formando un resto bicíclico), por ejemplo con un puente de metileno, etileno o propileno. El ciclenilo puede condensarse con un grupo arilo, tal como fenilo, y se entiende que el sustituyente ciclenilo está unido a través del grupo ciclenilo. Por ejemplo, "ciclenilo" incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo y así sucesivamente. "Ciclenilo" también incluye anillos de ciclenilo como se ha descrito anteriormente en donde $=CH_2$ reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono del anillo.

En una realización, si no se especifica el número de átomos de carbono, "alquilo" se refiere a alquilo C_1-C_{12} y en una realización adicional, "alquilo" se refiere a alquilo C_1-C_6. En una realización, si no se especifica el número de átomos de carbono, "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C_3-C_{10} y en una realización adicional, "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C_3-C_7. En una realización, si no se especifica el número de átomos de carbono, "ciclenilo" se refiere a ciclenilo C_5-C_{10} y en una realización adicional, "ciclenilo" se refiere a ciclenilo C_5-C_7. En una realización, ejemplos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, *i*-propilo, n-butilo, *t*-butilo e *i*-butilo.

El término "alquileno" significa un grupo diradical de hidrocarburo que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquileno" incluye $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$y similares. En una realización, si no se especifica el número de átomos de carbono, "alquileno" se refiere alquileno C_1-C_{12} y en una realización adicional, "alquileno" se refiere a alquileno C_1-C_6.

Si no está especificado el número de átomos de carbono, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático, lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono. Preferentemente está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Por lo tanto, "alquenilo C_2-C_6" significa un radical alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquenilo puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquenilo sustituido.

"Alquenileno" significa un grupo diradical de un grupo alquenilo que se ha definido anteriormente. Por ejemplo, "alquenileno" incluye $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2$ y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres enlaces triples carbono-carbono. Por lo tanto, "alquinilo C_2-C_6" significa un radical alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y similares. La porción lineal, ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

En ciertos casos, los sustituyentes se pueden definir con un rango de carbonos que incluye cero, tal como alquilenarilo (C_0-C_6). Si se considera que arilo es fenilo, esta definición incluiría el fenilo en sí, así como $-CH_2Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ y así sucesivamente.

"Arilo" pretende indicar cualquier anillo de carbono estable monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático.

En una realización, "arilo" es un anillo aromático de 6 a 14 átomos de carbono, e incluye un grupo aromático carbocíclico condensado con un grupo de 5 o 6 miembros, tal como indano. Ejemplos de grupos aromáticos carbocíclicos, fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo; antracenilo, por ejemplo 1-antracenilo, 2-antracenilo;

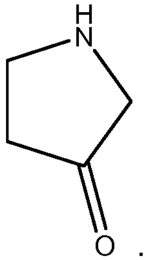
fenantrenilo; fluorenonilo, por ejemplo 9-fluorenonilo, indanilo y similares.

El término heteroarilo, como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. En otra realización, el término heteroarilo se refiere a un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono del anillo y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Como con la definición de heterociclo a continuación, "heteroarilo" también se entiende que incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, en una realización, la unión es a través del heteroátomo que contiene un anillo aromático, respectivamente.

Los grupos heteroarilo dentro del alcance de dicha definición incluyen, pero sin limitación, acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Ejemplos adicionales de heteroarilo incluyen, piridilo, por ejemplo, 2-piridilo (también denominado como α-piridilo), 3-piridilo (también denominado como β-piridilo) y 4-piridilo (también denominada como (γ-piridilo); tienilo, por ejemplo, 2-tienilo y 3-tienilo; furanilo, por ejemplo, 2-furanilo y 3-furanilo; pirimidilo, por ejemplo, 2-pirimidilo y 4-pirimidilo; imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo; piranilo, por ejemplo, 2-piranilo y 3-piranilo; pirazolilo, por ejemplo, 4-pirazolilo y 5-pirazolilo; tiazolilo, por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; tiadiazolilo; isotiazolilo; oxazolilo, por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo y 5-oxazolilo; isoxazolilo; pirrolilo; piridazinilo; pirazinilo y similares.

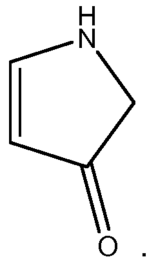
En una realización, "heteroarilo" también puede incluir un "aromático policíclico condensado", que es un heteroarilo condensado con uno o más heteroarilo o anillo heterocíclico no aromático. Los ejemplos incluyen, quinolinilo e isoquinolinilo, por ejemplo 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo y 8-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-quinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo y 8-isoquinolinilo; benzofuranilo, por ejemplo 2-benzofuranilo y 3-benzofuranilo; dibenzofuranilo, por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo; dibenzotiofenilo; benzotienilo, por ejemplo 2-benzotienilo y 3-benzotienilo; indolilo, por ejemplo 2-indolilo y 3-indolilo; benzotiazolilo, por ejemplo, 2-benzotiazolilo; benzooxazolilo, por ejemplo, 2-benzooxazolilo; benzoimidazolilo, por ejemplo 2-benzoimidazolilo; isoindolilo, por ejemplo 1-isoindolilo y 3-isoindolilo; benzotriazolilo; purinilo; tianaftenilo, pirazinilo y similares.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o espirocíclico no aromático saturado que comprende hasta 7 átomos en cada anillo, o contiene de 3 a 14, o de 5 a 10 átomos de anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento diferente del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, fósforo o azufre, solo o en combinación. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El heterociclo puede condensarse con un grupo arilo aromático, tal como fenilo o heterociclenilo. El heterociclilo está opcionalmente puenteado (es decir, que forma un resto bicíclico), por ejemplo con un puente de metileno, etileno o propileno. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. "Heterociclilo" también incluye anillos de heterociclilo como se ha descrito anteriormente en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono del anillo. Un ejemplo de tal resto es pirrolidona:



Al describir los heteroátomos contenidos en un grupo heterociclilo específico, la expresión, "que tiene de uno a x heteroátomos seleccionados del grupo de N, O, P y S" (en donde x es un número entero especificado), por ejemplo, significa que cada heteroátomo en el heterociclilo especificado se selecciona independientemente de la selección especificada de heteroátomos. La unión de un sustituyente heterociclilo puede tener lugar mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo. En los casos en los que el sustituyente heterociclilo es bicíclico y un anillo es aromático, insaturado y/o no contiene heteroátomos, en una realización, la unión es a través del heteroátomo que contiene un anillo saturado no aromático.

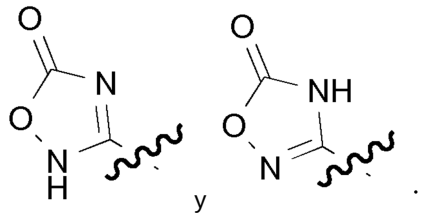
"Heterociclenilo" significa un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o espirocíclico no aromático insaturado que comprende hasta 7 átomos en cada anillo. Preferentemente, el heterociclenilo contiene de 3 a 14 o de 5 a 10 átomos en el anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento diferente del carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo. Los anillos heterociclilo preferidos contienen aproximadamente de 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El heterociclenilo está opcionalmente puenteado (es decir, que forma un resto bicíclico), por ejemplo con un puente de metileno, etileno o propileno. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz de heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, fósforo o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de grupos de heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares. "Heterociclenilo" también incluye anillos de heterociclenilo como se ha descrito anteriormente en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono del anillo. Un ejemplo de tal resto es pirrolidinona:



.

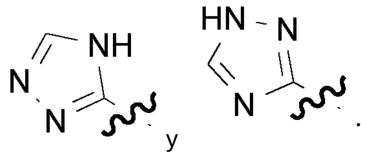
Al describir los heteroátomos contenidos en un grupo heterociclenilo específico, la expresión, "que tiene de uno a x heteroátomos seleccionados del grupo de N, O, P y S" (en donde x es un número entero especificado), por ejemplo, significa que cada heteroátomo en el heterociclenilo especificado se selecciona independientemente de la selección especificada de heteroátomos. En los casos en los que el sustituyente heterociclenilo es bicíclico y un anillo es aromático, saturado y/o no contiene heteroátomos, en una realización, la unión es a través del heteroátomo que contiene un anillo insaturado no aromático.

Debe observarse también que formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



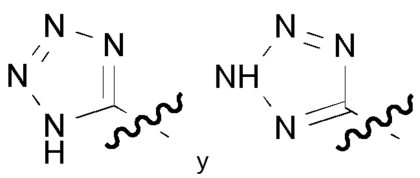
y

.

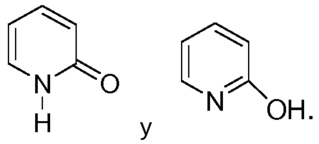


y

.



y



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

Un "grupo alquilarilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, por ejemplo, un grupo fenilo. Los grupos arilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo arilo.

Un "grupo alquilheteroarilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo heteroarilo.

Un "grupo alquilheterociclilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo. Los grupos heterociclilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo heterociclilo.

Un "grupo alquilheterociclenilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclenilo. Los grupos heterociclenilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo heterociclenilo.

Un "grupo alquilcicloalquilo" es un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo cicloalquilo.

Un "grupo arilalquilo" es un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo. Los grupos arilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo alquilo.

Un "grupo heteroarilalquilo" es un grupo heteroarilo sustituido con un grupo alquilo. Los grupos heteroarilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo alquilo.

Un "grupo heterociclilalquilo" es un grupo heterociclilo sustituido con un grupo alquilo. Los grupos heterociclilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo alquilo.

Un "grupo heterociclenilalquilo" es un grupo heterociclenilo sustituido con un grupo alquilo. Los grupos heterociclenilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo alquilo.

Un "grupo cicloalquilalquilo" es un grupo cicloalquilo sustituido con un grupo alquilo. Los grupos cicloalquilo adecuados se describen en el presente documento y los grupos alquilo adecuados se describen en el presente documento. El enlace con el resto precursor es a través del grupo alquilo.

Un "grupo ariloxi" es un grupo arilo que se une a un compuesto a través de un oxígeno (por ejemplo, fenoxi).

Un "grupo alcoxi" (alquiloxi), como se usa en el presente documento, es un grupo alquilo C_3-C_{12} cíclico o C_1-C_{12} de cadena lineal o ramificada que se conecta a un compuesto a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

Un "grupo arilalcoxi" (arilalquiloxi) es un grupo arilalquilo que se une unido a un compuesto a través de un oxígeno en la porción alquilo del arilalquilo (por ejemplo, fenilmetoxi).

Un "grupo arilamino", como se usa en el presente documento, es un grupo arilo que se une a un compuesto a través de un nitrógeno.

Un "grupo alquilamino", como se usa en el presente documento, es un grupo alquilo que se une a un compuesto a través de un nitrógeno.

Un "grupo dialquilamino", como se usa en el presente documento, son dos grupos alquilo que se unen a un compuesto a través de un nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, un "grupo arilalquilamino" es un grupo arilalquilo que se une a un compuesto a través de un nitrógeno en la porción alquilo del arilalquilo.

Un "grupo alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, es un grupo alquilo que se une a un compuesto a través de un azufre de un grupo sulfonilo.

Un "grupo haloalquilo", como se usa en el presente documento, es un grupo alquilo sustituido con un grupo halo, que se une a un compuesto a través del grupo alquilo.

Un "grupo hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, es un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi, que se une a un compuesto a través del grupo alquilo.

Cuando se hace referencia a un resto como "no sustituido" o no se hace referencia como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", significa que el resto no tiene ningún sustituyente. Cuando se hace referencia a un resto como sustituido, indica que cualquier porción del resto que se conoce por un experto en la materia como disponible para sustitución puede estar sustituida. La frase un grupo "opcionalmente sustituido con" sustituyente 1, etc., o sustituyente 2; sustituyente seleccionado del grupo que consiste en sustituyente 1, etc., y sustituyente 2, significa que el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes, un sustituyente, dos sustituyentes, tres sustituyentes, cuatro sustituyentes o cinco sustituyentes. Por ejemplo, el grupo sustituible puede ser un átomo de hidrógeno que se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno (es decir, un grupo sustituyente). Pueden estar presentes múltiples grupos sustituyentes. Cuando están presentes múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y la sustitución puede ser en cualquiera de los sitios sustituibles. Tales medios de sustitución son bien conocidos en la técnica. A efectos de ejemplificación, que no debe interpretarse como limitante del alcance de esta invención, algunos ejemplos de grupos que son sustituyentes son: grupos alquilo, alquenilo o alquinilo (que también pueden estar sustituidos, con uno o más sustituyentes), grupos alcoxi (que puede estar sustituido), un halógeno o un grupo halo (F, Cl, Br, I), hidroxi, nitro, oxo, - CN, -COH, -COOH, amino, azido, N-alquilamino o N,N-dialquilamino (en el que los grupos alquilo también pueden estar sustituidos), N-arilamino o N,N-diarilamino (en el que los grupos arilo también pueden estar sustituidos), ésteres (-C(O)-OR, en donde R puede ser un grupo, tal como alquilo, arilo, etc., que puede estar sustituido), ureas (-NHC(O)-NHR, en donde R puede ser un grupo, tal como alquilo, arilo, etc., que puede estar sustituido), carbamatos (-NHC(O)-OR, en donde R puede ser un grupo, tal como alquilo, arilo, etc., que puede estar sustituido), sulfonamidas (-$NHS(O)_2R$, en donde R puede ser un grupo, tal como alquilo, arilo, etc., que puede estar sustituido), alquilsulfonilo (que puede estar sustituido), arilo (que puede estar sustituido), cicloalquilo (que puede estar sustituido) alquilarilo (que puede estar sustituido), alquilheterociclilo (que puede estar sustituido), alquilcicloalquilo (que puede estar sustituido) y ariloxi.

También se debe tener en cuenta que se supone que cualquier carbono, así como heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en este documento tienen el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Aunque los símbolos/letras (es decir, B, F, K, U, W e Y) para los sustituyentes de la Fórmula I pueden coincidir con el nombre abreviado de un elemento químico, deben utilizarse las definiciones de los sustituyentes de la Fórmula I.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto quiere decir que el grupo se encuentra en una forma modificada para impedir reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al., Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2, etc.) tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

Como se usa en el presente documento, "un", "una" y "el/la" incluyen referentes singulares y plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente activo" o "un agente farmacológicamente activo" incluye un solo agente activo, así como dos o más agentes activos diferentes en combinación, la referencia a "un vehículo" incluye mezclas de dos o más vehículos, así como un solo vehículo y similares.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Isótopos

En los compuestos de la Fórmula I genérica, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o

uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (1H) y deuterio (2H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida en vivo o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula I genérica enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.

Determinados compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I) (por ejemplo, aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) pueden ser útiles para fines de imágenes médicas. Por ejemplo, los compuestos marcados con isótopos emisores de positrones como ^{11}C o ^{18}F pueden ser útiles para la aplicación en tomografía por emisión de positrones (PET) y aquellos etiquetados con isótopos emisores de rayos gamma como ^{123}I pueden ser útiles para la aplicación en tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). De manera adicional, la sustitución isotópica de un compuesto en un sitio donde se produce la epimerización puede retardar o reducir el proceso de epimerización y, por lo tanto, retener la forma más activa o eficaz del compuesto durante un período de tiempo más prolongado.

Estereoquímica

Cuando las estructuras de la misma constitución difieren con respecto a la disposición espacial de ciertos átomos o grupos, son estereoisómeros, y las consideraciones que son significativas al analizar sus interrelaciones son topológicas. Si la relación entre dos estereoisómeros es la de un objeto y su imagen especular no superponible, las dos estructuras son enantioméricas, y se dice que cada estructura es quiral. Los estereoisómeros también incluyen diastereómeros, isómeros cis-trans e isómeros conformacionales. Los diastereoisómeros pueden ser quirales o aquirales y no son imágenes especulares entre sí. Los isómeros cis-trans difieren solo en las posiciones de los átomos en relación con los planos especificados en los casos en que estos átomos son, o se consideran, como si fueran partes de una estructura rígida. Los isómeros conformacionales son isómeros que pueden interconvertirse mediante rotaciones sobre enlaces formalmente simples. Ejemplos de tales isómeros conformacionales incluyen conformaciones de ciclohexano con conformadores de sillas y botes, carbohidratos, conformaciones de alcanos lineales con conformadores escalonados, eclipsados y gauches, etc. Véase J. Org. Chem. 35, 2849 (1970).

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el sentido en el que el compuesto rota el plano de luz polarizada, significando (-) o que significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, los enantiómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla de enantiómeros a menudo se llama una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral puede designarse con un asterisco (*). Cuando los enlaces hacia el carbono quiral se representen gráficamente como líneas rectas en las Fórmulas de la invención, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por tanto, ambos enantiómeros y mezclas de los mismos, están abarcados por la Fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta sobre un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral puede representarse como una cuña (enlaces a los átomos por encima del plano) y el otro puede representarse como una serie o cuña de líneas paralelas cortas (enlaces a los átomos por debajo del plano). El sistema Cahn-Ingold-Prelog puede usarse para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tal como la mezcla 50:50 específica que se denomina como una mezcla racémica. Los enantiómeros se pueden resolver mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, tal como la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización (véase, CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation de David Kozma (CRC Press, 2001)); formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía líquida o gas-líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía líquida o gas-líquida en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere un paso adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los enantiómeros específicos pueden

sintetizarse mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante la conversión de un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

La designación de una configuración absoluta específica en un carbono quiral de los compuestos de la invención significa que la forma enantiomérica designada de los compuestos está en exceso enantiomérico (ee) o, en otras palabras, está sustancialmente libre del otro enantiómero. Por ejemplo, las formas "R" de los compuestos están sustancialmente libres de las formas "S" de los compuestos y, por lo tanto, están en exceso enantiomérico de las formas "S". Por el contrario, las formas "S" de los compuestos están sustancialmente libres de formas "R" de los compuestos y, por lo tanto, están en exceso enantiomérico de las formas "R". El exceso enantiomérico, como se usa en este documento, es la presencia de un enantiómero particular en más del 50 %. En una realización particular, cuando se designa una configuración absoluta específica, el exceso enantiomérico de los compuestos representados es de al menos aproximadamente el 90 %.

Cuando un compuesto de la presente invención tiene dos o más carbonos quirales, puede tener más de dos isómeros ópticos y puede existir en formas diastereoisómeras. Por ejemplo, cuando hay dos carbonos quirales, el compuesto puede tener hasta 4 isómeros ópticos y 2 pares de enantiómeros ((S,S)/(R,R) y (R,S)/(S,R)). Los pares de enantiómeros (por ejemplo, (S,S)/(R,R)) son estereoisómeros de imagen especular entre sí. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares (por ejemplo, (S,S) y (R,S)) son diastereómeros. Los pares diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada par pueden separarse como se describe anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de tales compuestos y mezclas de los mismos.

Solvatos

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. "Solvato" quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables. Ejemplos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. Los disolventes para preparar solvatos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, éter de *terc*-butilmetilo, cumeno, heptano, acetato de isobutilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, 2-metil-1-propanol, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y propilenglicol. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula de disolvente es H_2O.

Uno o más compuestos de la invención se pueden convertir opcionalmente en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo así como a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen en E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico comporta disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del disolvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura más alta que la ambiente, y enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales que se aíslan entonces por métodos convencionales. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía I. R., muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

Los compuestos activos desvelados también pueden prepararse en cualquier forma física sólida o líquida. Por ejemplo, el compuesto puede estar en una forma cristalina, en forma amorfa y tener cualquier tamaño de partícula. Además, las partículas del compuesto pueden estar micronizadas, o pueden estar aglomeradas, gránulos particulados, polvos, aceites, suspensiones oleosas o cualquier otra forma de forma física sólida o líquida.

Los compuestos de la presente invención también pueden presentar polimorfismo. Esta invención incluye además diferentes polimorfos de los compuestos de la presente invención. El término "polimorfo" se refiere a un estado cristalino particular de una sustancia, que tiene propiedades físicas particulares tales como difracción de rayos X, espectros de IR, punto de fusión y similares.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de Fórmula (I) en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren las

sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Se pueden formar sales de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. De manera adicional, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son analizados, por ejemplo, por P. Stahl et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web).

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potásico, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como N-Me-D-glucamina, Colina, trometamina, diciclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas tales sales ácidas y sales básicas pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de Fórmula I, y sus sales, solvatos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas tales formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

La expresión "composición farmacéutica" también pretende abarcar tanto la composición en masa como las unidades farmacéuticas individuales que comprenden más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tal como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición en masa y cada unidad farmacéutica individual puede contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" anteriormente mencionados. La composición en masa es un material que aún no se ha formado en unidades farmacéuticas individuales. Una unidad farmacéutica ilustrativa es una unidad farmacéutica oral tal como comprimidos, píldoras y similares. De forma similar, el método potencial descrito en el presente documento para tratar a un paciente administrándole una composición farmacéutica de la presente invención también pretende abarcar la administración de la composición en masa anteriormente mencionada y unidades farmacéuticas individuales.

El aislamiento del compuesto en diversas etapas de la reacción se puede lograr mediante técnicas convencionales tales como, por ejemplo, filtración, evaporación del disolvente y similares. La purificación del producto y similares, también se puede realizar mediante técnicas convencionales tales como recristalización, destilación, sublimación, cromatografía, conversión a un derivado adecuado. Dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención pueden analizarse por su composición y pureza, así como caracterizarse por técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectroscopía de masas y espectros de IR.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como un principio activo. Las composiciones farmacéuticas generalmente comprenden adicionalmente un diluyente portador, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable (denominado colectivamente en el presente documento materiales portadores).

La presente invención divulga métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como un principio activo. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los principios activos se administrarán normalmente en una mezcla con materiales portadores adecuados seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, comprimidos orales, cápsulas (o bien cargadas con sólido, cargadas con semi-sólido o cargadas con líquido), polvos para su constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimidos o cápsulas, el

componente activo del fármaco se puede combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tales como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas) y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de composición de la invención. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes en estas formas farmacéuticas incluyen ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. Agentes edulcorantes y aromatizantes y conservantes también se pueden incluir cuando sea adecuado. Algunos de los términos mencionados anteriormente, a saber, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se analizan con mayor detalle posteriormente.

Además, las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos. Las formas farmacéuticas adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de velocidades de desintegración variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, se pueden incluir soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o edulcorantes y se pueden añadir chupetes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, tal como la manteca de cacao, y el principio activo se dispersa homogéneamente en ella agitando o mezclando de forma similar. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar para solidificar.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que está previsto que se conviertan, rápidamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio como son convencionales en la técnica para esta finalidad.

Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades adecuadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr la finalidad deseada.

La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación generalmente se puede variar o ajustar de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligramos, y normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosis real empleada puede variar dependiendo de la edad del paciente, el sexo, el peso y la gravedad de la afección que se está tratando. Dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica.

La dosis real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación de la pauta posológica adecuada para una situación particular está dentro de los conocimientos de la técnica. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día según se requiera.

En general, la forma farmacéutica oral humana que contiene los principios activos se puede administrar 1 o 2 veces al día. La cantidad y la frecuencia de la administración se regularán de acuerdo con el criterio del médico clínico. Una pauta posológica diaria generalmente recomendada para la administración oral puede variar de aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos por día, en dosis individuales o divididas.

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos

un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto más de la presente invención es un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos una terapia anticancerosa y/o un agente anticanceroso descrito a continuación, en el que las cantidades de los dos o más ingredientes dan como resultado el efecto terapéutico deseado.

Cápsula: se refiere a un envase o envoltorio especial hecho de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo o gelatinas o almidón desnaturalizado para retener o contener composiciones que comprenden los principios activos. Las cápsulas de cubierta dura están hechas normalmente de mezclas de gelatinas de piel de cerdo y hueso con una fuerza de gel relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

Comprimido: se refiere a una forma farmacéutica sólida comprimida o moldeada que contiene los principios activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede preparar por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación en seco o por compactación.

Geles orales: se refieren a los principios activos dispersados o solubilizados en una matriz semisólida hidrófila.

Los polvos para la constitución se refieren a mezclas de polvos que contienen los principios activos y diluyentes adecuados que se pueden suspender en agua o jugos.

Diluyente: se refiere a sustancias que generalmente constituyen la mayor parte de la composición o forma farmacéutica. Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones procedentes de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como la celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso de la composición total.

Desintegrantes: se refiere a los materiales añadidos a la composición para ayudar a que se rompan (se desintegre) y liberen los medicamentos. Los desintegrantes adecuados incluyen almidones modificados tales como carboximetil almidón de sodio; metilcelulosa, celulosas microcristalinas y croscarmelosa de sodio; y alginato de sodio. La cantidad de desintegrante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 % en peso de la composición.

Lubricante: se refiere a una sustancia añadida a la forma farmacéutica para permitir que el comprimido, los gránulos, etc., después de haber sido comprimidos, se liberen del molde o la matriz al reducir la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tales como polietilenglicoles de alto peso molecular y d,l-leucina. Los lubricantes generalmente se añaden en la última etapa antes de la compresión, ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

Antiapelmazantes: materiales que evitan el apelmazamiento y mejoran las características de flujo de las granulaciones, para que el flujo sea suave y uniforme. Los antiapelmazantes adecuados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de antiapelmazante en la composición puede variar de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición total.

Agentes colorantes: excipientes que proporcionan coloración a la composición o a la forma farmacéutica. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de grado alimentario y colorantes de grado alimentario adsorbidos en un adsorbente adecuado, como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

Se conocen métodos convencionales para preparar comprimidos. Dichos métodos incluyen métodos secos como la compresión directa y la compresión de granulación producida por compactación, o métodos húmedos u otros procedimientos especiales. Los métodos convencionales para hacer otras formas de administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares también son bien conocidos.

Usos médicos

HDM2, Hdm2, hDM2 y hdm2 son representaciones equivalentes de la proteína doble minuto 2 humana. Análogamente, MDM2, Mdm2, mDM2 y mdm2 son representaciones equivalentes de la proteína doble minuto 2 de ratón.

Los compuestos de fórmula I pueden ser inhibidores o antagonistas de la interacción de la proteína doble minuto 2

humana o de ratón con la proteína p53 y pueden ser activadores de la proteína p53 en las células. Además, las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para tratar o evitar el cáncer, tratar o evitar otras patologías asociadas a la proliferación celular anormal, y tratar o evitar enfermedades resultantes de niveles inadecuados de proteína p53 en las células.

Los expertos en la técnica se darán cuenta de que el término "cáncer" es el nombre de las enfermedades en las que las células del cuerpo se vuelven anormales y se dividen sin control.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y composiciones de la invención incluyen: Corazón: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (escamocelular, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma), colorrectal; Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma escamocelular, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embriónico, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma reticulocelular), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello de útero (carcinoma de cuello de útero, displasia de cuello de útero pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma escamocelular, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embriónico), trompas de Falopio (carcinoma), mama; Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares llamados nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

En una realización, los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y composiciones de la invención incluyen: cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, leucemias mieloides, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cánceres de cerebro, cánceres de origen mesenquimatoso, sarcomas, tetracarcinomas, neuroblastomas, carcinomas renales, hepatomas, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple y carcinoma anaplásico de tiroides.

En otra realización, los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y composiciones de la invención incluyen: mama, próstata, colon, colorrectal, pulmón, cerebro, testicular, estómago, páncreas, piel, intestino delgado, intestino grueso, garganta, cabeza y cuello, oral, hueso, hígado, vejiga, riñón, tiroides y sangre.

En otra realización, los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y composiciones de la invención incluyen mama, próstata, colon, ovario, endometrio y tiroides.

En otra realización, los cánceres que se pueden tratar con las composiciones de la invención incluyen leucemia mieloide aguda (LMA), liposarcoma, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y melanoma.

En una realización adicional, los cánceres que se pueden tratar con las composiciones de la invención incluyen neoplasias malignas hematológicas, por ejemplo leucemia mieloide aguda.

En una realización adicional, los cánceres que se pueden tratar con las composiciones de la invención incluyen leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma, pulmón, mama y glioblastoma.

Los compuestos de la invención también son útiles para preparar un medicamento que puede ser útil para tratar el cáncer. En una realización, los compuestos de la invención son para el tratamiento potencial del cáncer.

Los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para el tratamiento de varios cánceres, que incluyen: carcinoma, incluyendo, de la vejiga, mama, colon, recto, endometrio, riñón, hígado, pulmón, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, cuello del útero, páncreas, próstata, laringe, ovarios, estómago, útero, sarcoma y cáncer de tiroides;
tumores hematopoyéticos del linaje linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y el linfoma de Burkett;
tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rabdomiosarcoma;
tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
otros tumores, que incluyen melanoma, cáncer de piel (no melanomal), mesotelioma (células), seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido a la función clave de p53 en la regulación de la apoptosis celular (muerte celular), los compuestos de fórmula I podrían actuar como un agente para inducir la muerte celular que puede ser útil en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presente una proliferación celular anormal, por ejemplo, cánceres de diversos tipos de origen y tejido, inflamación, trastornos inmunológicos.

Debido a la función clave de HDM2 y p53 en la regulación de la proliferación celular, los compuestos de fórmula I podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presente una proliferación celular anormal, los inhibidores podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que presenta una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, ateroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, reestenosis después de una angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, rechazo de trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo ya sea bloqueando el evento mutagénico de inicio, bloqueando la progresión de las células pre-malignas que ya han sufrido una injuria o inhibiendo la recaída del tumor.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles para inhibir la angiogénesis tumoral y la metástasis.

Otro aspecto de la presente invención es un método potencial para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene una enfermedad o afección asociada a HDM2 mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto al mamífero.

La invención también proporciona al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de una o más proteínas HDM2 en un paciente.

Otro aspecto de la presente invención es al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la ralentización de la progresión de una enfermedad asociada a una o más proteínas HDM2 en un paciente.

Otro aspecto de la presente invención es al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, o la ralentización de la progresión de una enfermedad asociada a niveles inadecuados de p53 en un paciente.

Otro aspecto más de la presente invención es al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades asociadas a HDM2, que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad de al menos un segundo compuesto, siendo el segundo compuesto un agente anticanceroso.

Otro aspecto más de la presente invención es al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades asociadas a niveles inadecuados de p53, que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad de al menos un segundo compuesto, siendo el segundo compuesto un agente anticanceroso.

Otro aspecto de la presente invención es al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, o la ralentización de la progresión de una enfermedad asociada a una proteína HDM2 que comprende administrar a un paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende en combinación al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, o la ralentización de la progresión de una enfermedad asociada a niveles inadecuados de p53 en un paciente, que comprende administrar a un paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende en combinación al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de fórmula I. En otra realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención efectiva para inhibir las enfermedades indicadas anteriormente y producir así el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado.

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

Terapia de combinación

Los presentes compuestos también pueden ser útiles en combinación con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerosos. Las combinaciones de los compuestos actualmente divulgados con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerosos están dentro del alcance de la invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Dichos agentes incluyen los siguientes: moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la señalización de la proliferación y la supervivencia celular, bisfosfonatos, inhibidores de la aromatasa, compuestos terapéuticos de ARNip, inhibidores de la γ-secretasa, agentes que interfieren con los receptores de las tirosina quinasas (RTK) y agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos también pueden ser útiles cuando se administran conjuntamente con radioterapia. Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en la misma unidad farmacéutica que el agente anticanceroso o en unidades farmacéuticas separadas.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una o más enfermedades asociadas a HDM2, que comprende administrar a un mamífero una cantidad de un primer compuesto, que es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad de al menos un segundo compuesto, siendo el segundo compuesto un agente anticanceroso diferente de los compuestos de la presente invención.

Ejemplos de agentes anticancerosos incluyen agentes citostáticos, agentes citotóxicos, agentes terapéuticos dirigidos (moléculas pequeñas, biológicas, ARNip y microARN) contra el cáncer y las enfermedades neoplásicas,

1) antimetabolitos (tales como metoxtrexato, 5-fluorouracilo, gemcitabina, fludarabina, capecitabina);
2) agentes alquilantes, tales como temozolomida, ciclofosfamida,
3) Agentes interactivos del ADN y dañinos para el ADN, tal como cisplatino, oxaliplatino, doxorrubicina,
4) La irradiación ionizante, tal como la radioterapia,
5) inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido, doxorrubicina,
6) inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecán, topotecán,
7) agentes que interactúan con la tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel, Abraxane, epotilonas,
8) inhibidores de la proteína del huso de quinesina,
9) inhibidores del punto de control del huso,
10) Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), tales como olaparib, MK-4827 y veliparib
11) Inhibidores de la metaloproteasa de matriz (MMP)
12) Inhibidores de la proteasa, tales como los inhibidores de la catepsina D y la catepsina K
13) Proteosoma o inhibidores de la ubiquitinación, tales como bortezomib,
14) Activador del p53 mutante para restaurar su actividad p53 de tipo silvestre

15) Adenoviral-p53
16) Inhibidores de Bcl-2, tales como ABT-263
17) Moduladores de proteína de choque térmico (HSP), tales como geldanamicina y 17-AAG
18) Inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como vorinostat (SAHA),
19) agentes moduladores de la hormona sexual,

a. antiestrógenos, tales como el tamoxifeno, fulvestrant,
b. moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), tales como el raloxifeno,
c. antiandrógenos, tales como bicalutamida, flutamida
d. Agonistas de la LHRH, tales como leuprolide,
e. inhibidores de la 5α-reductasa, tales como finasterida,
f. Inhibidores del citocromo P450 C17 liasa (CYP450c17, también llamados 17α-hidroxilasa/17,20 lisasa), tales como el acetato de abiraterona, VN/124-1, TAK-700
g. inhibidores de la aromatasa, tales como letrozol, anastrozol, exemestano,

20) Inhibidores de la quinasa EGFR, tales como geftinib, erlotinib, laptinib
21) inhibidores de erbB1 y erbB2 duales, tales como el lapatinib
22) inhibidores de quinasas de múltiples objetivos (serina/treonina y/o tirosina quinasa),

a. inhibidores de quinasa ABL, imatinib y nilotinib, dasatinib
b. VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, KDR, FLT, c-Kit, Tie2, Raf, MEK, e inhibidores ERK, tales como sunitinib, sorafenib, Vandetanib, pazopanib, PLX-4032, Axitinib, PTK787, GSK-1120212
c. Inhibidores de la quinasa tipo Polo
d. Inhibidores de la quinasa Aurora
e. inhibidores de JAK
f. inhibidores de la quinasa c-MET
g. inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, tales como CDK1 y CDK2 inhibidor SCH 727965
h. inhibidores de PI3K y mTOR, tales como GDC-0941, BEZ-235, BKM-120 y AZD-8055
i. Rapamicina y sus análogos, tales como Temsirolimus, everolimus y deforolimus

23) y otros agentes anticancerosos (también conocidos como antineoplásicos) incluyen, pero sin limitación, ara-C, adriamicina, citoxano, Carboplatino, mostaza de uracilo, Clormetina, ifosfsmida, Melfalán, Clorambucilo, Pipobromano, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfán, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, Fosfato de fludarabina, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Navelbina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirrubicina, tenipósido, citarabina, pemetrexed, idarubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-asparaginasa, Tenipósido, Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximasterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Flutamida, Medroxiprogesteroneacetato, Toremifeno, Goserelina, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Droloxafina, Hexametilmelamina, Bexxar, Zevalin, Trisenox, Profimer, Tiotepa, Altretamina, Doxil, Ontak, DepoCyt, Aranesp, Neupogen, Neulasta, Kepivance.
24) inhibidores de la farnesil proteína transferasa, tales como, SARASAR™ (4- 2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6, 11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-piperidinecarboxamida, tipifarnib
25) interferones, tales como Intron A, Peg-Intron,
26) anticuerpos anti-erbB1, tales como cetuximab, panitumumab,
27) anticuerpos anti-erbB2, tales como trastuzumab,
28) anticuerpos anti-CD52, tales como Alemtuzumab,
29) anticuerpos anti-CD20, tales como Rituximab
30) anticuerpos anti-CD33, tales como Gemtuzumab ozogamicin
31) anticuerpos anti-VEGF, tales como Avastin,
32) ligandos de ENSAYO, tales como Lexatumumab, mapatumumab y AMG-655
33) anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab
34) anticuerpos contra CTA1, CEA, CD5, CD19, CD22, CD30, CD44, CD44V6, CD55, CD56, EpCAM, FAP, MHCII, HGF, IL-6, MUC1, PSMA, TAL6, TAG-72, TRAILR, VEGFR, IGF-2, FGF,
35) anticuerpos anti-IGF-1R, tales como dalotuzumab (MK-0646) y robatumumab (SCH 717454).

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento y el otro agente o tratamiento farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación. Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse secuencialmente con agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inadecuada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de fórmula I pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de la administración del agente anticanceroso o citotóxico conocido. Dichas técnicas se encuentran dentro de las habilidades de los expertos en la técnica, así como de los médicos clínicos.

En consecuencia, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de uno o más tratamientos anticancerosos y agentes anticancerosos enumerados anteriormente, en los que las cantidades de los compuestos/tratamientos dan como resultado un potencial efecto terapéutico.

"Moduladores de los receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de los receptores de estrógenos incluyen, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2*H*-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

"Moduladores de los receptores de andrógeno" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de moduladores de los receptores de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5α-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de los receptores retinoides" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los retinoides al receptor, independientemente del mecanismo. Ejemplos de dichos moduladores de los receptores retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida, y N-4-carboxifenil retinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que producen la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente el funcionamiento de la célula o inhiben o interfieren la meiosis celular, incluyendo agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de los microtúbulos/estabilizadores de los microtúbulos, inhibidores de las quinesinas mitóticas, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de las quinasas de la progresión mitótica, inhibidores de las quinasas del factor de crecimiento y rutas de transducción de la señal de las citoquinas, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyético, agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasas, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la ubiquitina ligasa, e inhibidores de la quinasa aurora.

Ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, compuestos coordinadores de platino, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, *cis*-aminadicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)] tetracloruro de bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032).

Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina.

Ejemplos de inhibidores del proteosoma incluyen lactacistina y MLN-341 (Velcade).

Ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/agentes estabiizadores de microtúbulos incluyen taxanos en general. Los compuestos específicos incluyen paclitaxel (Taxol®), sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincaleucoblastina, docetaxol (Taxotere®), rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, los epotilones (véase por ejemplos las patentes de EE.UU. n.º 6.284.781 y 6.288.237) y el documento BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, hiaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H) propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[*c*]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxietilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona, y dimesna.

Ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas, y en particular la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, e inhibidores de Rab6-KIFL.

Ejemplos de "inhibidores de las histonas desacetilasas" incluyen, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y scriptaid. Se pueden encontrar referencias adicionales a otros inhibidores de las histonas desacetilasas en el siguiente manuscrito; Miller, T.A. *et al.* J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

Los "inhibidores de las quinasas de la progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la quinasa aurora, inhibidores de las quinasas de tipo Polo (PLK; en inhibidores particulares de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de un "inhibidor de la quinasa aurora" es VX-680.

Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antsentido tales como G3139, ODN698, RVASK-RAS, GEM231, e INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, fosteabina de sodio hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-dexoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil}urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-flurouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il-acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, y trastuzumab.

Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos contra anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a una célula cancerosa específica o a un anticuerpo monoclonal específico de una célula diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

"Inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véase las patentes de EE.UU n.º 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véase las patentes de EE.UU n.º 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véase las patentes de EE.UU n.º 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véase las patentes de EE.UU n.º 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véase las patentes de EE.UU n.º 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la patente de EE.UU n.º 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos inhibidores y de inhibidores de la HMG-CoA reductasa adicionales que se pueden usar en los presentes métodos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pág. 85-89 (5 de febrero de 1996) y las patentes de EE.UU. n.º 4.782.084 y 4.885.314. La expresión inhibidor de HMG-CoA reductasa como se usa en el presente documento incluye todas las formas de lactona y ácido abierto farmacéuticamente aceptables (es decir, cuando el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre), así como formas de sal y éster de compuestos que tienen actividad inhibidora de HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácidos abiertos y lactonas se incluyen en el alcance de la presente invención.

"Inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de enzimas prenil-proteínas transferasas, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, denominada también Rab GGPTasa).

Se pueden encontrar ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: el documento WO 96/30343, el documento WO 97/18813, el documento WO 97/21701, el documento WO 97/23478, el documento WO 97/38665, el documento WO 98/28980, el documento WO 98/29119, el documento WO 95/32987, la patente de EE.UU. n.º 5.420.245, la patente de EE.UU. n.º 5.523.430, la patente de EE.UU. n.º 5.532.359, la patente de EE.UU. n.º 5.510.510, la patente de EE.UU. n.º 5.589.485, la patente de EE.UU. n.º 5.602.098, la publicación de patente europea 0.618.221, la publicación de patente europea 0.675.112, la publicación de patente europea 0.604.181, la publicación de patente europea 0.696.593, el documento WO 94/19357, el documento WO 95/08542, el documento WO 95/11917, el documento WO 95/12612, el documento WO 95/12572, el documento WO 95/10514, la patente de EE.UU. n.º 5.661.152, el documento WO 95/10515, el documento WO 95/10516, el documento WO 95/24612, el documento WO 95/34535, el documento WO 95/25086, el documento WO 96/05529, el documento WO 96/06138, el documento WO 96/06193, el documento WO 96/16443, el documento WO 96/21701, el documento WO 96/21456, el documento WO 96/22278, el documento WO 96/24611, el documento WO 96/24612, el documento WO 96/05168, el documento WO 96/05169, el documento WO 96/00736, la patente de EE.UU. n.º 5.571.792, el documento WO 96/17861, el documento WO 96/33159, el documento WO

96/34850, el documento WO 96/34851, el documento WO 96/30017, el documento WO 96/30018, el documento WO 96/30362, el documento WO 96/30363, el documento WO 96/31111, el documento WO 96/31477, el documento WO 96/31478, el documento WO 96/31501, el documento WO 97/00252, el documento WO 97/03047, el documento WO 97/03050, el documento WO 97/04785, el documento WO 97/02920, el documento WO 97/17070, el documento WO 97/23478, el documento WO 97/26246, el documento WO 97/30053, el documento WO 97/44350, el documento WO 98/02436 y la patente de EE.UU. n.º 5.532.359. Para un ejemplo de la función de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis, véase European J. of Cancer, Vol. 35, n.º 9, pág.1394-1401 (1999).

"Inhibidores de la angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, inhibidores de tirosina quinasa, tales como los inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento procedentes de la epidermis, procedentes de fibroblastos o procedentes de plaquetas, inhibidores de la MMP (metaloproteasa de la matriz), bloqueadores de la integrina, interferón-a, interleuquina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 tales como celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, pág. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, pág. 475 (1982); Arch. Opthalmol., Vol. 108, pág. 573 (1990); *Anat.* Rec., Vol. 238, pág. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, pág. 83 (1995); *Clin*, Orthop. Vol. 313, pág 76 (1995); *J. Mol.* Endocrinol., Vol. 16, pág.107 (1996); *Jpn*. J. Pharmacol., Vol. 75, pág. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, pág 1625 (1997); Cell, Vol. 93, pág 705 (1998); Intl. J. Mol. *Med*., Vol. 2, pág 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, pág. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboximidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase Fernandez *et al.,* J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985)), y anticuerpos contra VEGF (véase, Nature Biotechnology, Vol. 17, pág. 963-968 (octubre 1999); Kim *et al.,* Nature, 362, 841-844 (1993); los documentos WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, endostatina, ucraína, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, manopentaosa fosfato sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona (SU5416).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinolisis (véase una revisión en Clin. Chem. *La*. Med. 38: 679-692 (2000)). Ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinolisis incluyen, heparina (véase, Thromb. *Haemost*. 80: 10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de fibrinolisis activable por protrombina [TAFIa]) (véase Trombosis Res. 101: 329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la patente de EE.UU. con n.º de serie 60/310.927 (presentada el 8 de agosto de 2001) y la n.º 60/349.925 (presentada el 18 de enero de 2002).

"Agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben las proteínas quinasas que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando por tanto la célula cancerosa a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de las quinasas ATR, ATM CHK11 y CHK12 e inhibidores de cdk y cdc quinasa, y se ilustran específicamente por 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Ciclacel) y BMS-387032.

"Agentes que interfieren con los receptores de las tirosinas quinasas (RTK)" se refiere a compuestos que inhiben las RTK y por tanto los mecanismos de la oncogénesis y la progresión tumoral. Dichos agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Los agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK, como se describe por Bume-Jensen y Hunter, Nature, 411;355-365, 2001.

"Inhibidores de las rutas de señalización de la proliferación celular y señalización de la supervivencia" se refiere a los compuestos que inhiben las cascadas de transducción de la señal corriente abajo de los receptores superficiales celulares. Dichos agentes incluyen inhibidores de la serina/treonina quinasas (incluyendo inhibidores de Akt tales como los descritos en el documento WO 02/083064, el documento WO 02/083139, el documento WO 02/083140, el documento US 2004/-0116432, el documento WO 02/083138, el documento US 2004/-0102360, el documento WO 03/086404, el documento WO 03/086279, el documento WO 03/086394, el documento WO 03/084473, el documento WO 03/086403, el documento WO 2004/041162, el documento WO 2004/096131, el documento WO 2004/096129, el documento WO 2004/096135, el documento WO 2004/096130, el documento WO 2005/100356, el documento WO 2005/100344, el documento US 2005/029941, el documento US 2005/44294, el documento US 2005/43361, el documento 60/734188, el documento 60/652737, el documento 60/670469), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo PLX-4032), inhibidores de MEK (por ejemplo Arry-162, RO-4987655 y GSK-1120212), inhibidores de mTOR (por ejemplo AZD-8055, BEZ-235 y everolimus), e inhibidores de P13K (por ejemplo GDC-0941, BKM-120).

Como se ha descrito anteriormente, las combinaciones con AINE se dirigen al uso de AINE, que son potentes

agentes inhibidores de COX-2. Para los fines de esta memoria descriptiva, un AINE es potente si posee una CI_{50} para la inhibición de COX-2 de 1 µM o menos como se midió mediante ensayos celulares o microsomales.

La invención abarca también combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. Para los fines de esta memoria descriptiva, los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces, como se midió por la relación de la CI_{50} para COX-2 sobre la CI_{50} para COX-1 evaluadas mediante ensayos celulares o microsomales. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, los divulgados en la patente de EE.UU. n.º 5.474.995, la patente de EE.UU. n.º 5.861.419, la patente de EE.UU. n.º 6.001.843, la patente de EE.UU. n.º 6.020.343, la patente de EE.UU. n.º 5.409.944, la patente de EE.UU. n.º 5.436.265, la patente de EE.UU. n.º 5.536.752, la patente de EE.UU. n.º 5.550.142, la patente de EE.UU. n.º 5.604.260, el documento U.S. 5.698.584, la patente de EE.UU. n.º 5.710.140, el documento WO 94/15932, la patente de EE.UU. n.º 5.344.991, la patente de EE.UU. n.º 5.134.142, la patente de EE.UU. n.º 5.380.738, la patente de EE.UU. n.º 5.393.790, la patente de EE.UU. n.º 5.466.823, la patente de EE.UU. n.º 5.633.272 y la patente de EE.UU. n.º 5.932.598.

Los inhibidores de COX-2 que pueden ser útiles son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil) fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y, por lo tanto, son útiles en la presente invención incluyen, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se ha usado anteriormente, "bloqueadores de la integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) concreta(s) expresadas en las células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. La expresión también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de las tirosina quinasas incluyen *N*-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil)indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, sulfonato de 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinametano, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, *N*-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974.

Las combinaciones de los presentes compuestos reivindicados con agonistas de PPAR-γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR-δ (es decir, PPAR-delta) pueden ser útiles en el tratamiento de determinadas neoplasias malignas. PPAR-γ y PPAR-δ son los receptores γ y δ activados por el proliferador del peroxisoma nuclear. Se ha publicado en la bibliografía la expresión de PPAR-γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis (véase J. Cardiovasc. *Pharmacol.* 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999:274:9116-9121; *Invest.* Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha demostrado que los agonistas de PPAR-γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF *in vitro*; los maleatos de troglitazona y de rosiglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retiniana en ratones. (Arch. Ophthamol. 2001; 119:709-717). Ejemplos de agonistas de PPAR-γ y agonistas de PPAR-γ/α incluyen, pero sin limitación, tiazolidinadionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, G1262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzoisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico.

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente divulgados en combinación con la terapia génica para el tratamiento potencial del cáncer. Para una visión general de las estrategias genéticas para el tratamiento del cáncer, véase Hall *et al* (Am. J. Hum. *Genet*. 61: 785-789, 1997) y Kufe *et al* (Cancer Medicine, 5ª Ed, pág. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). Se puede usar la terapia génica para administrar cualquier gen supresor del tumor. Ejemplos de dichos genes incluyen, pero sin limitación, p53, que puede suministrarse mediante transferencia génica mediada por virus recombinante (véase la patente de EE.UU. n.º 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", *Gene Therapy*, agosto de 1998;5(8):1105-13) e interferón gamma (J. Immunol. 2000 164:217-222).

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de la resistencia multifármaco inherente (MDR), en particular MDR asociada a altos niveles de expresión de proteínas

transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de la glucoproteína-p (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valspodar).

Se puede emplear un compuesto de la presente invención junto con agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, incluyendo la emesis aguda, retrasada, de fase tardía y anticipada, que puede ser el resultado del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes antieméticos, especialmente, antagonistas de los receptores de la neuroquinina-1, antagonistas de los receptores de 5HT3, tales como ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, y zatisetrón, antagonistas de los receptores de GABAB, tales como baclofeno, un corticoesteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros tales como los divulgados en las patentes de EE.UU. n.º 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización, se describe la terapia conjunta con un agente antiemético seleccionado de un antagonista del receptor de la neuroquinina-1, un antagonista del receptor de 5HT3 y un corticoesteroide para el tratamiento o la prevención de la emesis que puede resultar de la administración de los presentes compuestos.

Se describen completamente los antagonistas de receptores de la neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en las patentes de EE.UU n.º 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, y 5.719.147; publicaciones de las patentes europeas n.º EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913,0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; las publicaciones de las patentes internacionales n.º WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/ 21702; y en las publicaciones de patentes británicas n.º 2.266.529, 2.268.931, 2.269.170, 2.269.590, 2.271.774, 2.292.144, 2.293.168, 2.293.169 y 2.302.689. La preparación de dichos compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas.

En una realización, el antagonista del receptor de la neuroquinina-1 para su uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona de entre: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe en la patente de EE.UU n.º 5.719.147.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoyetina alfa).

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente de tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y función de los neutrófilos tales como el factor de estimulación de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o evitar el cáncer en combinación con inhibidores de P450 que incluyen: xenobióticos, quinidina, tiramina, ketoconazol, testosterona, quinina, metirapona, cafeína, fenelzina, doxorrubicina, troleandomicina, ciclobenzaprina, eritromicina, cocaína, furafilina, cimetidina, dextrometorfano, ritonavir, indinavir, amprenavir, diltiazem, terfenadina, verapamilo, cortisol, itraconazol, mibefradilo, nefazodona y nelfinavir.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o evitar el cáncer en combinación con inhibidores de Pgp y/o BCRP que incluyen: ciclosporina A, PSC833, GF120918, cremoforEL, fumitremorgina C, Ko132, Ko134, Iressa, Imatinib mesilato, EKI-785, CI1033, novobiocina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, resperpina, VX-710, triprostatina A, flavonoides, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, omeprazol, quinidina, verapamilo, terfenadina,

ketoconazol, nifidepina, FK506, amiodarona, XR9576, indinavir, amprenavir, cortisol, testosterona, LY335979, OC144-093, eritromicina, vincristina, digoxina y talinolol.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento o la prevención del cáncer, incluyendo el cáncer de hueso, en combinación con bisfosfonatos (entendiéndose que incluye los bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato incluyendo cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o evitar el cáncer de mama en combinación con inhibidores de la aromatasa. Ejemplos de inhibidores de la aromaterasa incluyen: anastrozol, letrozol y exemestano.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o evitar el cáncer en combinación con agentes terapéuticos ARNip.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con inhibidores de la γ-secretasa y/o inhibidores de la señalización de NOTCH. Dichos inhibidores incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957.251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139).

Los inhibidores de Akt, como se divulga en las siguientes publicaciones; el documento WO 02/083064, el documento WO 02/083139, el documento WO 02/083140, el documento US 2004/-0116432, el documento WO 02/083138, el documento US 2004/-0102360, el documento WO 03/086404, el documento WO 03/086279, el documento WO 03/086394, el documento WO 03/084473, el documento WO 03/086403, el documento WO 2004/041162, el documento WO 2004/096131, el documento WO 2004/096129, el documento WO 2004/096135, el documento WO 2004/096130, el documento WO 2005/100356, el documento WO 2005/100344, el documento US 2005/029941, el documento US 2005/44294, el documento US 2005/43361, el documento 60/734188, el documento 60/652737, el documento 60/670469, e incluyendo los compuestos de la presente invención, también pueden ser útiles en combinación con sales de potasio, sales de magnesio, bloqueadores beta (como atenolol) y antagonistas de endotelina-a (ETa) con el objetivo de mantener la homeostasis cardiovascular.

Los inhibidores de Akt, como se divulga en las siguientes publicaciones; el documento WO 02/083064, el documento WO 02/083139, el documento WO 02/083140, el documento US 2004/-0116432, el documento WO 02/083138, el documento US 2004/-0102360, el documento WO 03/086404, el documento WO 03/086279, el documento WO 03/086394, el documento WO 03/084473, el documento WO 03/086403, el documento WO 2004/041162, el documento WO 2004/096131, el documento WO 2004/096129, el documento WO 2004/096135, el documento WO 2004/096130, el documento WO 2005/100356, el documento WO 2005/100344, el documento US 2005/029941, el documento US 2005/44294, el documento US 2005/43361, el documento 60/734188, el documento 60/652737, el documento 60/670469, e incluyendo los compuestos de la presente invención, también pueden ser útiles en combinación con insulina, secretagogos de insulina, agonistas de PPAR-gamma, metformina, agonistas del receptor de somatostatina tal como octreotide, inhibidores de DPP4, ulfonilureas e inhibidores de la alfa-glucosidasa con el objetivo de mantener la homeostasis de la glucosa.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o evitar el cáncer en combinación con inhibidores de PARP: olaparib, MK-4827 y veliparib.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes agentes quimioterapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleukina (Prokine®); Aldesleukina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); clorhidrato de bendamustina (Treanda®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); brefeldin A; busulfán intravenoso (Busulfex®); busulfán oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbitux®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposómica (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); inyección de dalteparina de sodio (Fragmin®); Darbepoetin alfa (Aranesp®); dasatinib (Sprycel®); daunorrubicina liposómica (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); degarelix (Firmagon®);

Denileukin diftitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); clorhidrato de dexrazoxano (Totect®); didemnin B; 17-DMAG; docetaxel (Taxotere®); doxorrubicina (Adriamycin PFS®); doxorrubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorrubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorrubicina liposómica (Doxil®); propionato de dromostanolona (Dromostanolone®); propionato de dromostanolona (masterone injection®); inyección de eculizumab (Soliris®); solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); eltrombopag (Promacta®); epirrubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etinilestradiol; fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); comprimidos de everolimus (Afinitor®); exemestano (Aromasin®); ferumoxitol (Feraheme Injection®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); geldanamicina; gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarrubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); inyección de iobenguane I 123 (AdreView®); irinotecán (Camptosar®); ixabepilona (Ixempra®); comprimidos de lapatinib (Tykerb®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalen (Uvadex®); 8-metoxipsoraleno; mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); mitramicina; fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); nilotinib (TASIGNA®); Nofetumomab (Verluma®); ofatumumab (Arzerra®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a la proteína paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); panitumumab (Vectibix®); comprimidos de pazopanib (Votrienttm®); pegademasa (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodio (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plerixafor (Mozobil®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfímero de sodio (Photofrin®); inyección de pralatrexato (Folotyn®); procarbazina (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rapamicina; Rasburicasa (Elitek®); clorhidrato de raloxifeno (Evista®); Rituximab (Rituxan®); romidepsina (Istodax®); romiplostim (Nplate®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); temsirolimus (Torisel®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiopurina; tiotepa (Thioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); ácido trans-retinoico; Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); trietilenmelamina; Mostaza de Uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); vorinostat (Zolinza®); wortmanina; y zoledronato (Zometa®).

Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la bibliografía convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo, 1996 edición (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, EE.UU.), The Physician's Desk Reference, 56ª edición, 2002 (publicado por Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742), y the Physician's Desk Reference, 57ª edición, 2003 (publicado por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742).

La invención divulgada en el presente documento se ejemplifica mediante las siguientes preparaciones y ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Métodos de preparación de los compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de esta invención se pueden fabricar mediante varios métodos, incluyendo química convencional. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique lo contrario. Los métodos de síntesis generales ilustrativos se exponen a continuación, y después se preparan los compuestos específicos de la Fórmula (I) en los Ejemplos.

Los compuestos de Fórmula general (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se expone en parte mediante los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos normalizados de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente de síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de los grupos protectores, así como las condiciones de reacción y el orden de los pasos de reacción deben ser consistentes con la preparación de los compuestos de Fórmula (I). Los expertos en la materia reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e incluye no solo mezclas de estereoisómeros (tales como compuestos racémicos) sino

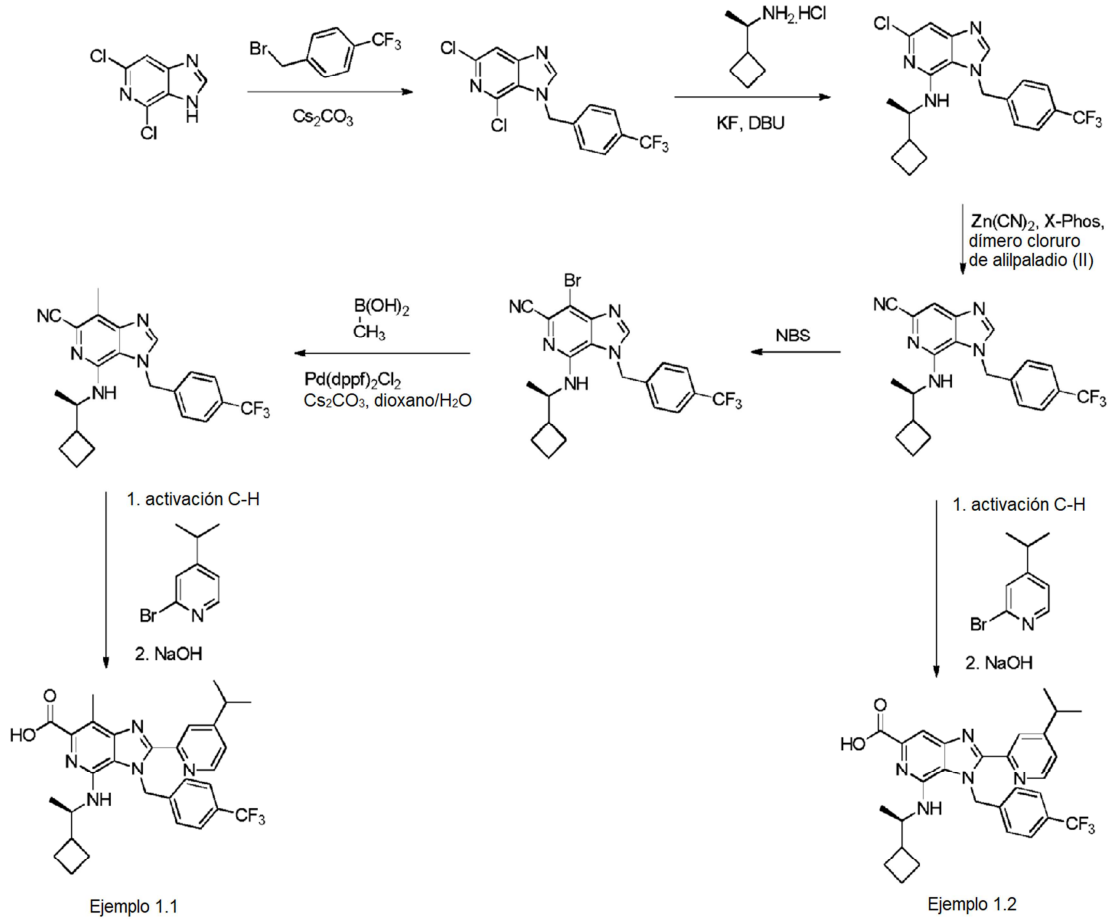
también los estereoisómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede efectuarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley- Interscience, 1994).

Los siguientes disolventes, reactivos, grupos protectores, restos y otras designaciones pueden ser referidas por sus abreviaturas:

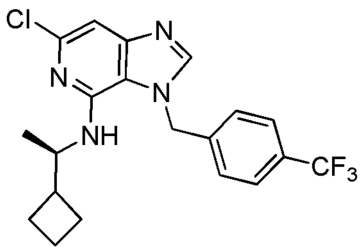
Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; iPr = isopropilo, Bu = butilo; t-Bu = *terc*-butilo; Ph = fenilo y Ac = acetilo
µl = microlitros
AcOH o HOAc = ácido acético
ACN = acetonitrilo
Ad = adamantilo
APCI o APC = ionización química a presión atmosférica
ac. = acuoso
BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
Bn = bencilo
Boc o BOC = *terc*-butoxicarbonilo
Bz = benzoílo
Cbz = benciloxicarbonilo
CDI = 1,1'-Carbonildiimidazol
DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro
dba = dibencilidenoacetona
DBU = 1,8-Diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno
DCM = diclorometano
DMAP = 4-Dimetilaminopiridina
DIBAL o DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
DIEA o base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina
DMA = *N,N*-dimetilacetamida
DMF = dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DMT = Dimercaptotriazina
DTT = ditiotreitol
EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EDTA = ácido etilendiamina tetraacético
IEN o EN = Ionización por electronebulización
EtOAc = acetato de etilo g = gramos
GST = glutationa S-transferasa
h = hora
HMDS = 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
HATU = hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
LAH = hidruro de litio y aluminio
LDA = diisopropilamida de litio
LC = cromatografía líquida
CLEM = cromatografía líquida espectrometría de masas
min = minuto
mg = miligramos
ml = mililitros
mmol = milimoles
mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me = metilo
MeOH = metanol
EM = espectrometría de masas
MTBE = metil *terc*-butil éter
NBS = N-bromosuccinimida
NMP = N-metilpirrolidona
RMN = espectroscopia de resonancia magnética nuclear
PTLC = cromatografía preparativa de capa fina
rac = mezcla racémica
F_r = Factor de retardo
TA o ta = temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 ºC)
sat. = saturado

SFC = cromatografía de fluidos supercríticos
TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCl = cloruro de t-butildimetilsililo
TBS = t-butildimetilsililo
TEA = trietilamina (Et_3N)
TFA = ácido trifluoroacético
TFAA = anhídrido trifluoroacético
THF = tetrahidrofurano
TLC = cromatografía de capa fina
TMS = trimetilsililo
Tris = tris(hidroximetil)aminometano
Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Esquema 1



Ejemplo preparativo 1.1 (R)-6-cloro-N-(1-ciclobutiletil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina

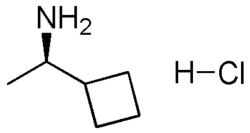


Etapa 1: Se añadió 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (6,36 g, 26,6 mmol) a una solución en agitación de 4,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (5,0 g, 26,6 mmol) y carbonato de cesio (10,40 g, 31,9 mmol) en DMA (30,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua, y los sólidos se filtraron y se secaron durante

una noche. La RMN ^{1}H en bruto mostró una relación -4:1 de 4,6-dicloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina:desired 4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina no deseada. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/DCM, 0 % al 20 %) para proporcionar la 4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina deseada (fracción 1) y la 4,6-dicloro-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina no deseada (fracción 2). 4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina: EM IEN calc. para $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3$ $[M + H]^+$ 346, encontrada 346.

Etapa 2: Se añadió fluoruro potásico (0,940 g, 16,18 mmol) a una solución en agitación de 4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (2,8 g, 8,09 mmol) en DMA (22,40 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadieron clorhidrato de (R)-1-ciclobutiletanamina (2,194 g, 16,18 mmol) y DBU (3,66 ml, 24,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar (R)-6-cloro-N-(1-ciclobutiletil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina. EM IEN calc. para $C_{20}H_{20}ClF_3N_4$ $[M + H]^+$ 409, encontrada 409.

Ejemplo preparativo 1.2 clorhidrato de (*R*)-1-ciclobutiletanamina



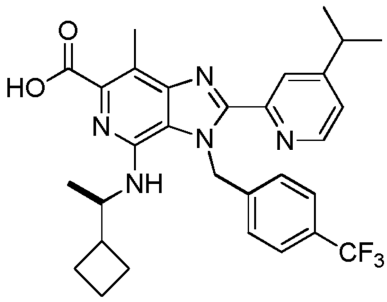
Etapa 1: EN un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l se puso una solución de ciclobutilmetanol (1000 g, 11,61 mol) en diclorometano (10 l). Esto se siguió de la adición de peryodinano de Dess-Martin (4683 g, 11,04 mol) en varios lotes a 10-15 ºC durante 120 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de 20 l de una solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con 5 l de diclorometano. El filtrado se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y eluyó con DCM:PE (2:1). Esto dio como resultado 100 l de ciclobutanocarbaldehído en una solución de diclorometano y éter de petróleo.

Etapa 2: En una barrica de 50 l se puso ciclobutanocarbaldehído en diclorometano y éter de petróleo (33 l de la solución descrita al final de la Etapa 1), (S)-2-metilpropano- 2-sulfinamida (500 g, 4,13 mol) y sulfato de cobre (2 kg, 13,33 mol). La solución resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración. Se concentró la fracción filtrada al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar (S)-N-[(1E)-ciclobutilmetilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de (S)-N-[(1E)-ciclobutilmetilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (200 g, 1,07 mol) en tetrahidrofurano (3000 ml). Esto se siguió de la adición de bromuro de metilmagnesio en éter (1070 ml, 3,00 equiv.) gota a gota con agitación a -78 ºC durante 1 h. La solución resultante se agitó durante 1 h a -70 ºC, 1 h a -60 ºC, 1 h a -50 ºC y 2 h a -40 ºC. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 l de una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La solución resultante se extrajo con 2x3 l de éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x3 l de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con 250 ml de nhexano. El sólido resultante se recogió y se lavó con 2x100 ml de n-hexano frío para proporcionar (S)-N-[(1R)-1-ciclobutiletil]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

Etapa 4: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l se puso una solución de (S)-N-[(1R)-1-ciclobutiletil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (400 g, 1,97 mol) en metanol (2800 ml). Esto se siguió de la adición de HCl/p-dioxano (5M, 1,6 l) gota a gota con agitación a 0 ºC durante 60 min. La solución resultante se agitó durante 60 min a temperatura ambiente. Después la solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 4 l de n-hexano y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración. El filtrado se diluyó con 1200 ml de CH_3CN y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración. Los sólidos combinados se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar (1R)-1-ciclobutiletan-1-amina como una sal de cloruro de hidrógeno. EM IEN calc. para $C_6H_{13}N$ $[M + H]^+$ 100, encontrada 100. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,95 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 1,75-2,01 (m, 6H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 1.1 ácido (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico



Etapa 1: Un vial que contenía 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (67,6 mg, 0,142 mmol) y dímero cloruro de alilpaladio (II) (26 mg, 0,071 mmol) en DMA (400 ul) se evacuó y se volvió a cargar con Ar (3x). La solución resultante se calentó a 70 ºC durante 20 minutos. En un vial separado se añadieron cianuro de zinc (92 mg, 0,78 mmol), (R)-6-cloro-N-(1-ciclobutiletil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (290 mg, 0,71 mmol) y DMA (500 ul). La mezcla se desgasificó con Ar durante 15 minutos y la solución de catalizador se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 120 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DCM purificado por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para dar (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{21}H_{20}F_3N_5$ $[M + H]^+$ 400, encontrada 400.

Etapa 2: Se añadió NBS (73,5 mg, 0,413 mmol) a una mezcla a temperatura ambiente en agitación de (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c] piridina-6-carbonitrilo (150 mg, 0,376 mmol) en cloroformo desgasificado (3 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 45 ºC y se agitó en Ar durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Después, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante de color naranja oscuro se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar (R)-7-bromo-4-((1-ciclobutiletil) amino)-3-(4-(trifluorometil) bencil)-3H-imidazo [4,5-c] piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{21}H_{19}BrF_3N_5$ $[M + H]^+$ 479, encontrada 479.

Etapa 3: A un vial que contenía (R)-7-bromo-4-((1-ciclobutiletil)amino)-3-(4-(trifluorometil) bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (65 mg, 0,14 mmol), ácido metilborónico (16,3 mg, 0,3 mmol), aducto de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-cloroformo (11,1 mg, 0,014 mmol) y fosfato potásico (87 mg, 0,41 mmol) se le añadieron 1,4-dioxano (800 ul) y agua (200 ul). El vial se evacuó y se volvió a cargar con Ar (3x). La solución se calentó a 120 ºC durante 10 minutos en irradiación con microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato sódico saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para dar (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{22}H_{22}F_3N_5$ $[M + H]^+$ 414, encontrada 414.

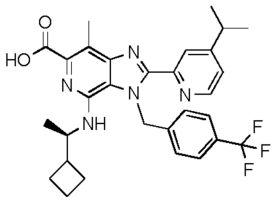
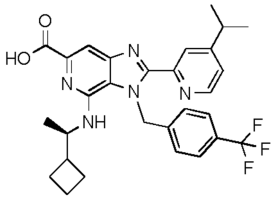
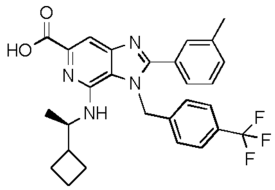
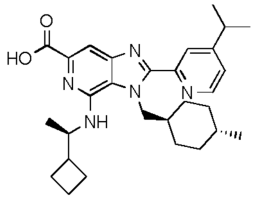
Etapa 4: A un vial que contenía acetato de paladio (II) (4,3 mg, 0,019 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (13,9 mg, 0,039 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (300 ul). El vial se evacuó y se volvió a cargar con Ar (3x). La solución se calentó a 70 ºC durante 20 minutos. En un vial separado se combinaron ácido piválico (9,9 mg, 0,097 mmol), fluoruro de cesio (44 mg, 0,29 mmol), 2-bromo-4-isopropilpiridina (adquirida de CombiPhos Catalysts, Inc.) (29 mg, 0,15 mmol), (R)-4-((1-ciclobutiletil) amino)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c] piridina-6-carbonitrilo (40 mg, 0,097 mmol) y 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla se desgasificó con Ar durante 15 minutos y la solución de catalizador se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 130 ºC durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para dar (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{30}H_{31}F_3N_6$ $[M + H]^+$ 533, encontrada 533.

Etapa 5: A (R)-4-((1-ciclobutiletil) amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil) bencil)-3H-imidazo [4,5-c] piridina-6-carbonitrilo (26 mg, 0,049 mmol) disuelto en etanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (5,0 M en agua, 1 ml, 5,0 mmol). La reacción se calentó a 110 ºC y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y después se diluyó con EtOAc. Se lavó con HCl 1 N, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18) de fase inversa activada por masa (acetonitrilo:agua:modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 % en v/v) para proporcionar ácido (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo [4,5-c] piridina-6-carboxílico (en forma de una sal TFA). EM IEN calc. para $C_{30}H_{32}F_3N_5O_2$ $[M + H]^+$ 552, encontrada 552. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0,99 (d, J = 6,1 Hz, 3 H); 1,32-1,25 (m, 1 H); 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6 H); 1,50-1,42 (m, 1H); 1,63-1,54 (m, 2 H); 1,78-1,67 (m, 1 H); 1,92-1,85 (m, 1 H); 2,06-1,99 (m, 1 H); 2,89 (s, 3 H); 3,08-3,02 (m, 1 H); 3,81 (s, 1 H); 5,30 (s, 1 H); 6,36 (d, J = 17,1 Hz, 1H); 6,59 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 7,29-7,27 (m, 1H); 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 8,33 (s, 1 H); 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1 H).

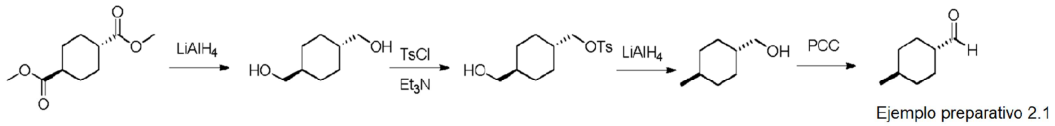
El Ejemplo 1.2, el Ejemplo 1.3 y el Ejemplo 1.4 en la Tabla 1 se prepararon usando procedimientos que son

análogos a aquellos descritos anteriormente en el Ejemplo 1.1 (Etapa 1, Etapa 4 y Etapa 5). El Ejemplo 1.2 y el Ejemplo 1.3 se prepararon a partir de (R)-6-cloro-N-(1-ciclobutiletil)-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (Ejemplo preparativo 1.1). El Ejemplo 1.4 se preparó a partir de 4,6-dicloro-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo preparativo 2.3).

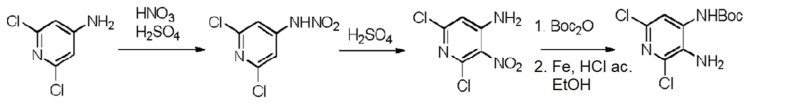
Tabla 1

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Forma salina	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
1.1	60		ácido (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	552	552
1.2	29		ácido 4-{[(1R)- 1-ciclobutiletil]amino}-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	538	538
1.3	122		ácido 4-{[(1R)- 1-ciclobutiletil]amino}-2-(3-metilfenil)- 3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	509	509
1.4	4		ácido 4-{[(1R)- 1-ciclobutiletil]amino}-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-2-[4-(1-metiletil)piridin- 2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	490	490

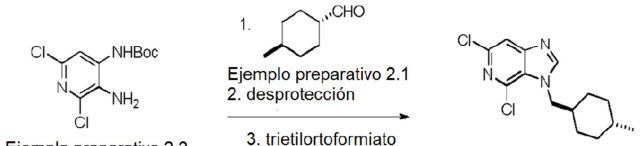
Esquema 2



Ejemplo preparativo 2.1



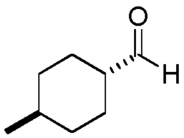
Ejemplo preparativo 2.2



Ejemplo preparativo 2.2

Ejemplo preparativo 2.3

Ejemplo preparativo 2.1 Trans-4-metilciclohexanocarbaldehído



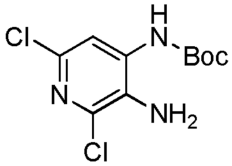
Etapa 1: A una solución de ciclohexano-1,4-dicarboxilato de trans-dimetilo (1000 g, 5 mol) en THF (3000 ml) enfriada a -20 ºC se le añadió $LiAlH_4$ (570 g, 15 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con agua (10 l) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar trans-ciclohexano-1,4-diildimetanol en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3,48-3,46 (m, 4 H), 1,86-1,84 (m, 4 H), 1,47-1,42 (m, 4 H), 1,01-0,96 (m, 4 H).

Etapa 2: Se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (742,5 g, 3,75 mol) a una solución de trans-ciclohexano-1,4-diildimetanol (500 g, 4,17 mol) y Et_3N (695 g, 5 mol) en DCM (6000 ml) a -20 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y después se inactivó con agua (10 l). La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 l), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-metilbencenosulfonato de trans-4-(hidroximetil)ciclohexilmetilo en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: Se añadió $LiAlH_4$ (153 g, 4 mol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de trans-4-(hidroximetil)ciclohexilmetilo (400 g, 1,34 mol) en THF (3000 ml) a -20 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó con agua (10 l) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar trans-(4-metilciclohexil)metanol.

Etapa 4: A una solución de trans-(4-metilciclohexil)metanol (160 g, 1,25 mol) en DCM (1500 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (405 g, 1,88 mol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar trans-4-metilciclohexanocarbaldehído.

Ejemplo preparativo 2.2 (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo

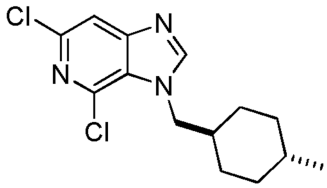


Etapa 1: Una solución de 2,6-dicloropiridin-4-amina (500 g, 3,08 mol) en ácido sulfúrico (5 l) se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente gota a gota ácido nítrico (2 l, 15 mol) a la solución resultante anterior. La 2,6-dicloropiridin-4-amina de partida se consumió después de 3 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (20 l) y el sólido se filtró para dar N-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,11 - 7,14 (m, 1 H), 7,09 - 7,09 (s, 1 H).

Etapa 2: Se calentó N-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida (610 g, 10,8 mol) en ácido sulfúrico (5 l) a 100 ºC y se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se añadió lentamente a agua enfriada con hielo (20 l). El sólido se filtró para dar 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina en bruto. RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6,95 (s, 1 H), 5,78 (s, 2 H).

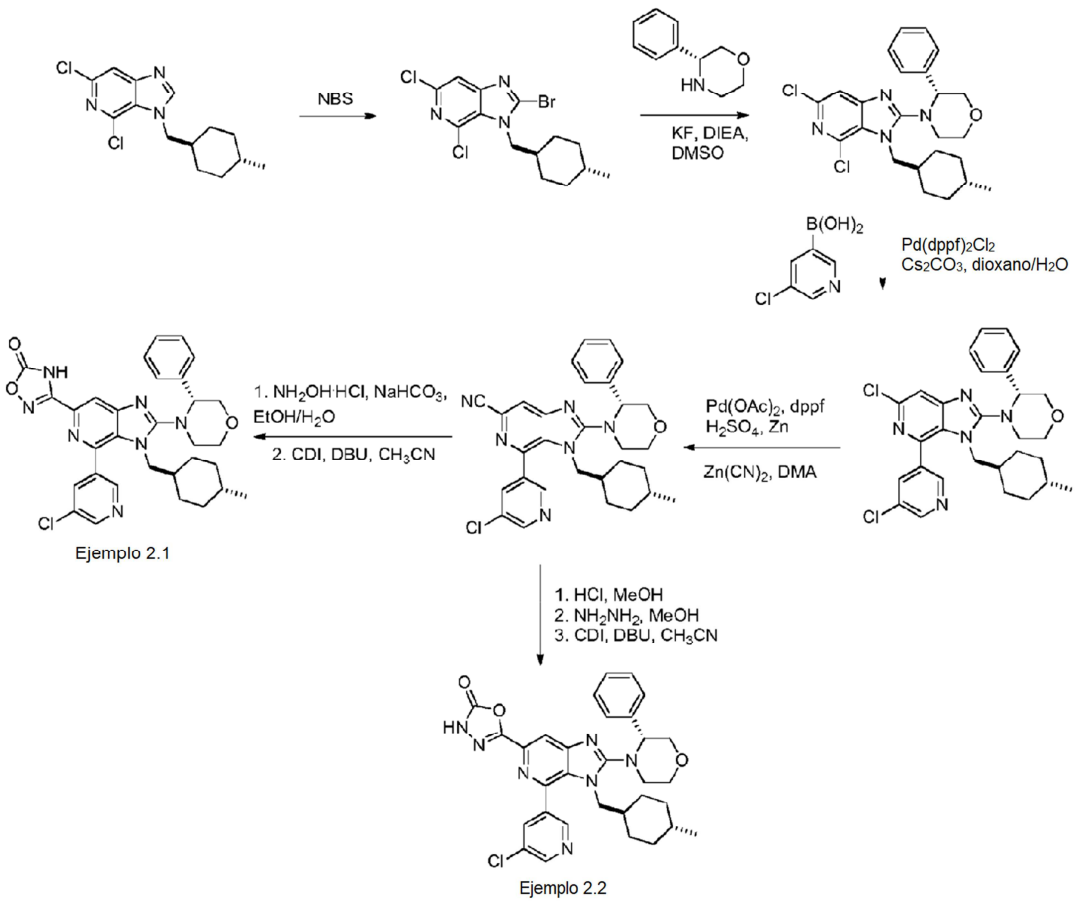
Etapa 3: A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (580 g, 2,8 mol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2431 g, 11,2 mol) en THF (3000 ml) enfriada a -20 ºC se le añadió LiHMDS (1M en THF, 11,2 l, 11,2 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó con cloruro de amonio (6 l) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 l). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (1 l) y salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío para dar (2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto.
Etapa 4: Una mezcla de (2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (700 g, 2,27 mol) y hierro (1272,7 g, 22,7 mol) en etanol (5 l) y agua (1 l) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se cristalizó usando EtOAc para dar (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo preparativo 2.3 4,6-dicloro-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina

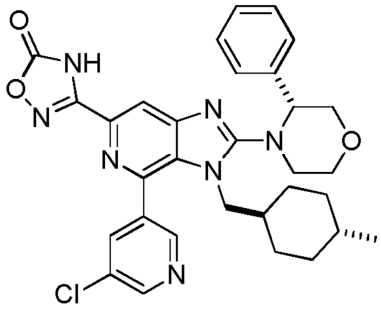


Etapa 1: A una solución de (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (353 g, 1,27 mol) y trans-4-metilciclohexanocarbaldehído (160 g, 1,27 mol) en DCM (8,0 l) y ácido acético (2 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (807,7 g, 3,81 mol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 15 min y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (10 l). La mezcla se filtró, el filtrado se separó, y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc: éter de petróleo (0-1:10), para dar (2,6-dicloro-3-(((trans-4-metilciclohexil)metil)amino)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo.
Etapa 2: Una solución de (2,6-dicloro-3-(((trans-4-metilciclohexil)metil)amino)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (150 g, 0,386 mol) en HCl/1,4-dioxano (4 M, 3,0 l) se agitó a 45 ºC durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 2,6-dicloro-N^3-((trans-4-metilciclohexil)metil)piridina-3,4-diamina en bruto.
Etapa 3: Una solución de 2,6-dicloro-N^3-((trans-4-metilciclohexil)metil)piridina-3,4-diamina (126 g, 0,386 mol) en trietilortoformiato (1,0 l) y anhídrido acético (1,0 l) se agitó a 90 ºC durante 3 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DCM/NaOH al 10 % (2,0 l/1,0 l). La capa orgánica se separó y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM/éter de petróleo (1:1), para dar 4,6-dicloro-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM IEN calc. para $C_{14}H_{17}Cl_2N_3$ $[M + H]^+$ 298, encontrada 298. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (s, 1 H); 7,66 (m, 1 H); 4,28-4,26 (d, 2 H); 1,85-1,79 (m, 1 H); 1,73-1,71 (d, 2 H), 1,70-1,61 (d, 2 H), 1,34-1,33 (m, 1 H) 1,12-1,02 (m, 2 H), 0,94-0,84 (m, 5 H).

Esquema 3



Ejemplo 2.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Se añadió N-bromosuccinimida (3,28 g, 18,4 mmol) a una solución de 4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo preparativo 2.3, 5 g, 16,8 mmol) agitándose en cloroformo desgasificado (168 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 2-bromo-4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM IEN calc. para $C_{14}H_{16}BrCl_2N3$ [M + H]$^+$ 378, encontrada 378.

Como alternativa, la Etapa 1 podría realizarse como sigue a continuación:

Se disolvió 4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (1 g, 3,35 mmol) en THF (10 ml). Se añadió hidrogenofosfato disódico (1,43 g, 10,1 mmol) y la reacción se calentó a 35 ºC con agitación. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,15 g, 4,02 mmol) en 1 porción, y la reacción se continuó con agitación a 35 ºC. Después de 45 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHSO_3$ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 50 %/hexanos proporcionó 2-bromo-4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

Etapa 2: A un vial se le añadieron 2-bromo-4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina

(3,13 g, 8,30 mmol), (R)-3-fenilmorfolina (adquirida de Beyond Pharmatech) (2,71 g, 16,6 mmol), fluoruro potásico (2,41 g, 41,5 mmol), DMSO (25,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (7,25 ml, 41,5 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM IEN calc. para $C_24H28Cl2N_4O$ $[M + H]^+$ 459, encontrada 459.

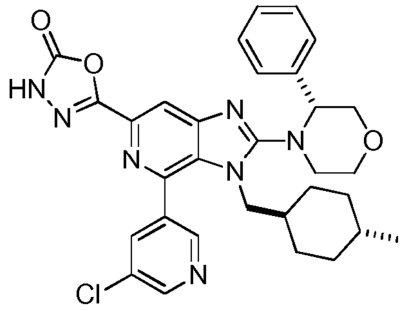
Etapa 3: Se combinaron 4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (3,44 g, 7,49 mmol), ácido 5-cloropiridina-3-borónico (1,32 g, 08,39 mmol), carbonato de cesio (12,2 g, 37,4 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (1,1 g, 1,49 mmol) en un vial que se había secado al horno y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió dioxano (75 ml) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM IEN calc. para $C_{29}H_{31}Cl_2N_5O$ $[M + H]^+$ 536, encontrada 536.

Etapa 4: En un matraz enfriado con nitrógeno, secado al horno se combinaron acetato de paladio (II) (70 mg, 0,312 mmol) y (R)-(+)- 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (195 mg, 0,313 mmol). N,N-dimetilacetamida (18,7 ml) se añadió y la mezcla se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno (rociado). Se añadió ácido sulfúrico (0,017 ml) y la mezcla se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno (rociado). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a un matraz separado purgado con nitrógeno que contenía 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (1,68 g, 3,14 mmol), cianuro de zinc (0,184 g, 1,57 mmol) y zinc (21 mg, 0,32 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno durante cinco minutos y se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{30}H_{31}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 527, encontrada 527.

Etapa 5: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (5,4 mg, 0,08 mmol), bicarbonato sódico (9,9 mg, 0,12 mmol) y agua (0,12 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (20,6 mg, 0,04 mmol) disuelto en etanol (0,3 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{30}H_{34}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 560, encontrada 560.

Etapa 6: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (21 mg, 0,04 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (6,1 mg, 0,04 mmol) disuelto en acetonitrilo (1 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,022 ml, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18) de fase inversa activada por masa (acetonitrilo:agua:modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 % en v/v) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (en forma de una sal TFA). EM IEN calc. para $C_{31}H_{32}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 586, encontrada 586. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,6, 1H), 8,79 (d, J = 2,3, 1H), 8,41 (t, J = 2,0, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,4, 2H), 7,27 (t, J = 7,5, 2H), 7,20 (t, J = 7,2, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,05 - 3,74 (m, 5H), 3,65 - 3,52 (m, 3H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,87 - 0,77 (m, 1H), 0,74 - 0,58 (m, 5H), 0,57 - 0,51 (m, 1H), 0,49 - 0,42 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H).

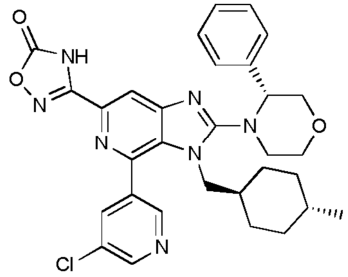
Ejemplo 2.2 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

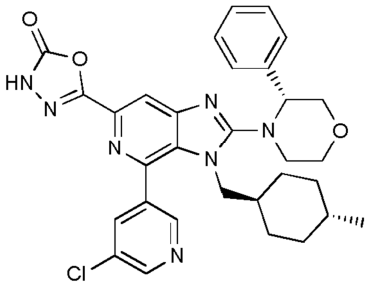


Etapa 1: Se añadió ácido clorhídrico (3,0 M en metanol, 102 ml, 307 mmol) a 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (4,04 g, 7,67 mmol) y la mezcla se agitó a 75 ºC durante 3,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo.
EM IEN calc. para $C_{31}H_{34}ClN_5O_3$ $[M + H]^+$ 560, encontrada 560.
Etapa 2: Se añadió hidrazina (9,2 ml, 293 mmol) a 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo (4,11 g, 7,33 mmol) disuelto en metanol (36,6 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbohidrazida. EM IEN calc. para $C_{30}H_{34}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 560, encontrada 560.
Etapa 3: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbohidrazida (4,5 g, 8,03 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,43 g, 8,84 mmol) disuelto en acetonitrilo (53,6 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,8 ml, 32,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/diclorometano, y después acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona. EM IEN calc. para $C_{31}H_{32}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 586, encontrada 586. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,3, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42 (t, J = 10,0, 2H), 7,25 (t, J = 7,2, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 4H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,67 - 3,47 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 1,37 (t, J = 13,0, 2H), 1,03 (ancho, 1H), 0,83 (ancho, 1H), 0,68 (d, J = 6,2, 4H), 0,64 - 0,52 (m, 2H), 0,51 - 0,27 (m, 3H).

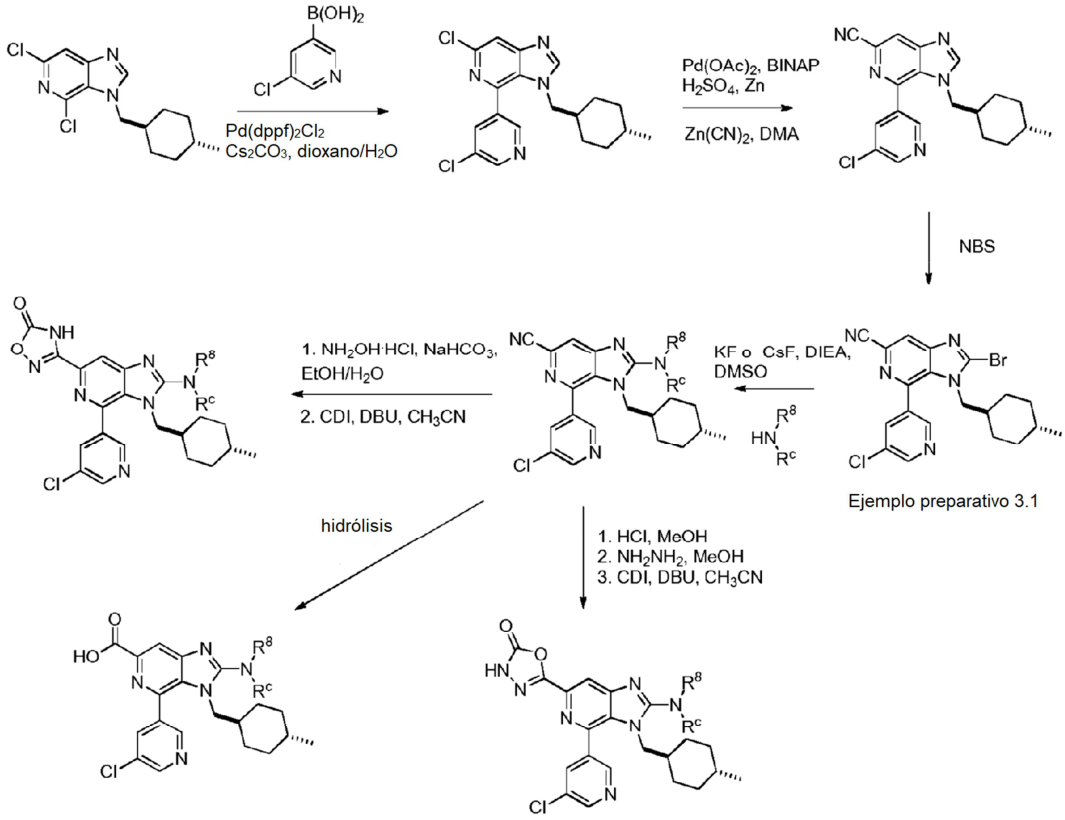
Los siguientes compuestos en la Tabla 2 (otros distintos del Ejemplo 2.1 y 2.2) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente en el Ejemplo 2.1 y en el Ejemplo 2.2

Tabla 2

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Forma de sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
2.1	< 1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin- 4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	586	586

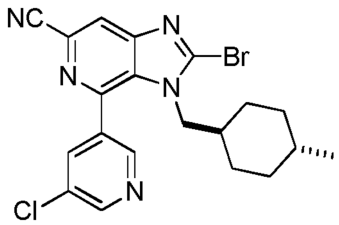
22	1		5-{4-(5-cloropirid in-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin- 4-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	TFA	586	586

Esquema 4



Ejemplo preparativo 3.1

Ejemplo preparativo 3.1 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo



Etapa 1: Se combinaron 4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (6,8 g, 22,8 mmol), ácido 5-cloropiridina-3-borónico (3,95 g, 25,1 mmol), carbonato de cesio (22,3 g, 68,4 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (1,67 g, 2,28 mmol) en un vial que se había secado al horno y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron dioxano (73 ml) y agua (18 ml), y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-

metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM IEN calc. para $C_{19}H_{20}Cl_2N_4$ $[M + H]^+$ 375, encontrada 375.

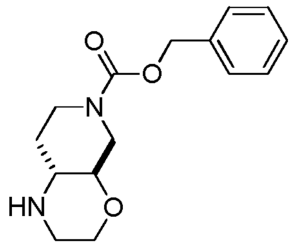
Etapa 2: En un matraz enfriado con nitrógeno, secado al horno se pusieron acetato de paladio (II) (438 mg, 1,95 mmol) y (R)-(+)- 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,22 g, 1,95 mmol). Se añadió N,N-dimetilacetamida (98 ml) y el matraz se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno (rociado). Se añadió ácido sulfúrico (0,104 ml, 1,95 mmol) y el matraz se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno (rociado). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a un matraz separado purgado con nitrógeno que contenía 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (7,33 g, 19,5 mmol), cianuro de zinc (1,15 g, 9,77 mmol) y zinc (128 mg, 1,95 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno durante cinco minutos, después se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{20}H_{20}ClN_5$ $[M + H]^+$ 366, encontrada 366.

Etapa 3: Se añadió N-bromosuccinimida (5,84 g, 32,8 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (4 g, 10,9 mmol) agitándose en cloroformo desgasificado (54,7 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{20}H_{19}BrClN_5$ $[M + H]^+$ 444, encontrada 444. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 3,86 (d, J = 6,1, 2H), 1,44 (d, J = 12,1, 2H), 1,15 - 1,05 (ancho, 1H), 1,00 - 0,85 (ancho, 1H), 0,85 - 0,73 (m, 4H), 0,72 (d, J = 6,1, 3H), 0,56 - 0,43 (m 2H).

Como alternativa, la Etapa 3 podría realizarse como sigue a continuación:

Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (1 g, 2,73 mmol) en THF (10 ml). Se añadió hidrogenofosfato disódico (1,16 g, 8,20 mmol) y la reacción se calentó a 35 ºC con agitación. Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,938 g, 3,28 mmol) en 1 porción y la reacción se continuó con agitación a 35 ºC. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHSO_3$ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 75 %/hexanos proporcionó 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo.

Ejemplo preparativo 3.2 (4a*R*,8a*R*)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de bencilo



Etapa 1: A N-Boc-4-hidroxipiperidina (2200 g, 10,95 mol) en DCM anhidro (8 l) se le añadió trietilamina (2284 ml, 16,42 mol) en una porción a 0 ºC, después se añadió gota a gota MsCl (1316 g, 11,49 mol) en la mezcla a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (2 l) a la mezcla y la fase orgánica se separó, y después la fase orgánica se lavó con una solución 1 M de clorhidrato (4 l), solución saturada de $NaHCO_3$ (4 l) y salmuera (1 l) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se concentró para proporcionar 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Una solución de 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (312 g, 1,12 mol) y DBU (400 g, 2,24 mol) en THF (4,5 l) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (2 l) y después se extrajo con EtOAc (2 l). La fase orgánica combinada se lavó con una solución 1 M de HCl (4 l x 2), $NaHCO_3$ ac. (4 l) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se concentró para proporcionar 3,6-dihidropiridina- 1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de 3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (617 g, 3,37 mol) en DCM anhidro (10 l) se le añadió m-CPBA (989 g, 5,73 mol) en porciones a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió $Na_2S_2O_3$ saturado (1 l) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 acuoso al 5 % (5 l x 2) y salmuera (4 l), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo=100:1-20:1) para obtener 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo puro.

Etapa 4: A una solución de 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (500 g, 2,5 mol) en H_2O (5 l) se le añadió $BnNH_2$ (294 g, 2,75 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante una

noche. La mezcla se extrajo con DCM (1 l), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar *terc*-butil-4-(bencilamino)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato y *terc*-butil-3-(bencilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato, que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: A una solución de *terc*-butil-4-(bencilamino)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato y *terc*-butil-3-(bencilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (153 g, 0,42 mol, en bruto) y trietilamina (126 g, 1,25 mol) en DCM (800 ml) se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (33 g, 0,45 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (300 ml) a 0 ºC y se extrajo con DCM (500 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 l), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-[bencil(cloroacetil)amino]- 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como una mezcla de trans diastereómeros que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: A una solución de 4-[bencil(cloroacetil)amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-*terc*-butilo (144 g, 376 mmol) en CH_3CN (2 l) se le añadió NaI (56,4 g, 376 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM (1 l) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[bencil(yodoacetil)amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-*terc*-butilo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 7: A una solución de 4-[bencil(yodoacetil)amino]-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de trans-*terc*-butilo (172 g, 363 mmol) en THF (1500 ml) se le añadió t-BuOK (48,72 g, 435 mmol) en porciones a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (400 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar 1-bencil-2-oxooctahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de *terc*-butilo como una mezcla de trans diastereómeros, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: A una solución de 1-bencil-2-oxooctahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de trans-*terc*-butilo (126 g, 346 mmol) en THF anhidro (2 l) se le añadió un complejo de borano metilsulfuro (109 ml, 1,038 mol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanol (300 ml) a la mezcla a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 1-benciloctahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de *terc*-butilo como una mezcla de trans diastereómeros.

Etapa 9: A una mezcla de 1-benciloctahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de trans-*terc*-butilo (82 g, 246 mmol) en EtOAc (500 ml) a 0 ºC se le añadió HCl en EtOAc (1500 ml, 4 M) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró para proporcionar 1-benciloctahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazina como una mezcla de trans diastereómeros.

Etapa 10: A una solución de trans-1-benciloctahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazina (79 g, 0,34 mol) y TEA (72,1 g, 0,714 mol) en DCM (1 l) se le añadió TFAA (78,5 g, 0,37 mol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche hasta que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 1-(1-benciloctahidro-6H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona como una mezcla de trans diastereómeros, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 11: Una mezcla de trans-1-(1-benciloctahidro-6H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-6-il)-2,2,2-trifluoroetanona (51,6 g, 0,15 mol), Pd/C (20 g) y $(Boc)_2O$ (38,4 g, 0,176 mol) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente en H_2 (0,14 MPa (20 psi)) durante 6 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-(trifluoroacetil)octahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como una mezcla de trans diastereómeros.

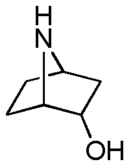
Etapa 12: A una solución de 6-(trifluoroacetil)octahidro-1H-pirido[3,4-*b*)][1,4]oxazina-1-carboxilato de trans-*terc*-butilo (70 g, 0,20 mol) en MeOH (160 ml) y agua (600 ml) se le añadió K_2CO_3 (34,2 g, 0,24 mol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y después se extrajo con DCM (200 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar octahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como una mezcla de trans diastereómeros. La purificación SFC proporcionó el diastereómero S,S puro de (4aS,8aS)-octahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (pico 1) RMN ^{1}H: ($CDCl_3$) δ 3,88-3,80 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,35-3,34 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,10-3,11 (d, 1H), 2,54-2,42 (m, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H) CLEM (M+H) = 243 y diastereómero R,R de (4a*R*,8a*R*)-octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina- 1-carboxilato de *terc*-butilo (pico 2) RMN ^{1}H: ($CDCl_3$) δ 3,89-3,80 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,35-3,34 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,10-3,11 (d, 1H), 2,54-2,42 (m, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 9H) CLEM (M+H) = 243.

Etapa 13: A (4a*R*,8a*R*)-octahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 1,03 mmol) disuelto en DCM (2 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (0,21 ml, 1,44 mmol). Se añadió lentamente trietilamina (0,4 ml, 2,89 mmol) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron concentró para proporcionar 1-*terc*-butil hexahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-1,6(7H)-dicarboxilato de (4a*R*,8a*R*)-6-bencilo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,40 - 4,15 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,81 - 2,48 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 14: A 1-*terc*-butil hexahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-1,6(7H)-dicarboxilato de (4a*R*,8a*R*)-6-bencilo (388 mg, 1,03 mmol) disuelto en DCM (2,8 ml) se le añadió TFA (0,57 ml). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar (4a*R*,8a*R*)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de bencilo en forma de una sal TFA. EM IEN calc. para $C_{15}H_{20}N_2O_3$ $[M + H]^+$ 277, encontrada 277.

Ejemplo preparativo 3.3: 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo, de 3 bocas de 20 l se pusieron 1H-pirrol (670,9 g, 10,00 mol, 1,00 equiv.), CH_2Cl_2 (6000 ml), DMAP (61,09 g, 500,04 mmol, 0,05 equiv.) y Et_3N (1011,9 g, 10,00 mol, 1,00 equiv.). Se añadió una solución de $(Boc)_2O$ (2400 g, 11,00 mol, 1,10 equiv.) en CH_2Cl_2 (2500 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, después se lavó con 2x500 ml de HCl (3 %) y 2x500 ml de H_2O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida (20 mm de Hg), y una fracción se recogió a 50 ºC. Esto dio como resultado a 1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un líquido amarillo.

Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml se puso 3-bromopropiolato de metilo (120 g, 736,33 mmol, 1,00 equiv.) y 1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (615,61 g, 3,68 mol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 h a 95 ºC en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se destiló a presión reducida (20 mm de Hg). La fracción recogida a 55 ºC se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 1:20) para proporcionar 2-metil 3-bromo-7-azabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,7-dicarboxilato de *7-terc-butilo*en forma de un líquido de color amarillo. Etapa 3: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso 2-metil 3-bromo-7-azabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,7-dicarboxilato de *7-terc-butilo* (70 g, 212,01 mmol, 1,00 equiv.), acetonitrilo (700 ml) y trietilamina (107,26 g, 1,06 mol, 5,00 equiv.). Se añadió dietilamina (17,06 g, 233,25 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 60 min, seguido de la adición de HCl (700 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de 700 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x700 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-metil 3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,7-dicarboxilato de *7-terc- butilo*.

Etapa 4: Una mezcla de 2-metil 3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,7-dicarboxilato de *7-terc-butilo* (50 g, 187,07 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (500 ml) y Pd/C (5 g, 10 %) se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-metil 3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato de 7-*terc*-butilo.

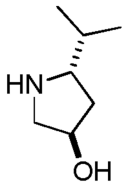
Etapa 5: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso 2-metil 3-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-2,7-dicarboxilato de 7-*terc*-butilo (121,82 g, 452,37 mmol, 1,00 equiv.) y HCl (1200 ml, 10 %). La solución resultante se agitó durante 3 h a 105 ºC en un baño de aceite, después se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar 7-aza-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona.

Etapa 6: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso 7-aza-biciclo [2.2.1] heptan-2-ona (39,72 g, 357,39 mmol, 1,00 equiv.), DCM (400 ml), trietilamina (146,47 g, 1,45 mol, 4,05 equiv.) y $(Boc)_2O$ (156,01 g, 714,82 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 1x400 ml de solución de Na_2CO_3 y 1x400 ml de H_2O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 10:1) para proporcionar 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 7: A una solución de 2-oxo-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,37 mmol) en metanol (4,7 ml) a 0 ºC se le añadió borohidruro sódico (134 mg, 3,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se concentró. El residuo resultante se extrajo con DCM (3 x) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 (ancho, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,05 (dd, *J* = 3,4, 12,7, 1H).

Etapa 8: A 2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de *terc*-butilo (505 mg, 2,37 mmol) disuelto en DCM (5,9 ml) se le añadió TFA (1,9 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

Ejemplo Preparativo 3.4: (3R,5S)-5-(propan-2-il)pirrolidin-3-ol



Etapa 1: Se añadió cloruro de tionilo (270 ml) gota a gota a metanol (1500 ml) durante 1 hora, seguido de la adición de (4R)-4-hidroxi-L-prolina (150 g). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 36 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (1500 ml), seguido de una adición lenta de trietilamina (310 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (4R)-4-hidroxi-L-prolinato de metilo. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de (4R)-4-hidroxi-L-prolinato de metilo (120 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a 0 ºC se le añadió trietilamina (180 ml) gota a gota. La solución se agitó a 0 ºC durante 15 minutos, después se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (130 g) disuelto en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró, disuelto en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (970 g) en N,N-dimetilformamida (1000 ml) se le añadió imidazol (591 g) a 0 ºC. Tras la disolución del imidazol, se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (652 g) a 0 ºC. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se enfrió a 0 ºC, y se interrumpió con agua (2,25 l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 2-metil (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 4: A magnesio (76 g) en un matraz de tres bocas se le añadió éter para cubrir el sólido. Se añadió yodometano (200 ml) gota a gota para mantener el reflujo del éter y la mezcla se agitó a 30 ºC durante 1 hora. Una solución de 2-metil (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (280 g) en éter (200 ml) se añadió gota a gota durante 3 horas a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado lentamente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

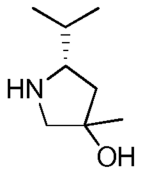
Etapa 5: A una solución de (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 g) disuelto en tolueno (900 ml) a - 78 ºC se le añadió trietilamina (310 ml). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 10 minutos, y después se añadió gota a gota cloruro de tionilo (60 ml) en tolueno (100 ml) durante 1,5 horas. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 2 horas y después se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxil-2-(prop-1-en-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 6: A una solución de (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(prop-1-en-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 g) disuelto en metanol (250 ml) se le añadió níquel Raney (24 g). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno (40 atm) a 60 ºC durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa 7: A una solución de (2*S*,4*R*)-4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 g) disuelto en tetrahidrofurano se le añadió fluoruro de tetra-N-butilamonio (95 g) disuelto en tetrahidrofurano (250 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (100 ml). La solución se lavó con ácido clorhídrico (6 N), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

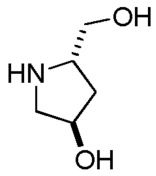
Etapa 8: A una solución de (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,180 mmol) disuelto en diclorometano (5,4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,8 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para proporcionar (3R,5S)-5-(propan-2-il)pirrolidin-3-ol en forma de una sal TFA. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,36 (m, 2H), 2,47 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,79 (m, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7, 3H).

Ejemplo Preparativo 3.5: (5S)-3-metil-5-(propan-2-il)pirrolidin-3-ol



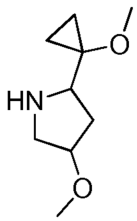
Etapa 1: Se puso cloruro de oxalilo (16 ml) disuelto en DCM (200 ml) en un matraz de tres bocas equipado con un agitador y dos embudos de adición. Un embudo contenía DMSO (23 ml) en DCM (100 ml) y el otro (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (37 g) en DCM (100 ml). Los contenidos del matraz se enfriaron a -78 ºC, y la solución de DMSO se añadió gota a gota. Después de 15 minutos, se añadió (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió trietilamina (110 ml). El baño de refrigeración se retiró, y se añadió agua (100 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 15/1) para proporcionar (2*S*)-4-oxo-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*- butilo.
Etapa 2: A una solución de (2S)-4-oxo-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,2 mmol) en THF (10 ml) a -78 ºC se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,65 ml, 4,95 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 ºC durante 2 horas antes de calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante unas 2 horas adicionales. La reacción se interrumpió lentamente añadiendo cloruro de amonio acuoso saturado a 0 ºC. La mezcla se acidificó con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-80 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar (2S)-4-hidroxi-4-metil-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.
Etapa 3: A (2S)-4-hidroxi-4-metil-2-(propan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (532,2 mg, 2,18 mmol) disuelto en DCM (5,5 ml) se le añadió TFA (1,8 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar (5S)-3-metil-5-(propan-2-il)pirrolidin-3-ol en forma de una sal TFA. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,76 (s, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,07 - 0,97 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 3.6: (3R,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, 20000 ml, se puso una solución de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metilo (1000 g, 5,51 mol, 1,00 equiv.) en diclorometano (8000 ml). Esto se siguió de la adición de trietilamina (1680 g, 16,60 mol, 3,00 equiv.) gota a gota con agitación a <20 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1446 g, 1,20 equiv.) en varios lotes a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó con 3x5000 ml de agua, 2x5000 ml de cloruro de hidrógeno (1 N), 2x5000 ml de bicarbonato sódico (ac.) y 2x5000 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en éter de petróleo (3000 ml). Esto dio como resultado 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.
Etapa 2: En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, 3000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de $LiBH_4$ (16,2 g, 736,36 mmol, 1,50 equiv.) en tetrahidrofurano (500 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (120 g, 489,25 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (700 ml) gota a gota con agitación a <5 ºC. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 2000 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en hexano. Esto dio como resultado (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,84 (s, 1H), 4,64-4,66 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,21-3,24 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 1,87-2,02 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).
Etapa 3: A (2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (498,5 mg, 2,29 mmol) disuelto en DCM (6,8 ml) se le añadió TFA (0,85 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar (3R,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol en forma de una sal TFA.

Ejemplo preparativo 3.7: 4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidina



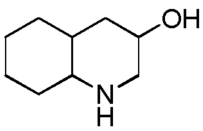
Etapa 1: A una mezcla de 2-metil (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (500 mg, 1,79 mmol) en THF (6 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,385 ml) seguido de hidruro sódico (95 mg, 3,94 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, después se interrumpió con hielo y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil 4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo. EM IEN calc. para $C_{15}H_{19}NO_5$ $[M + H]^+$ 294, encontrada 294.

Etapa 2: Una solución 3 M de bromuro de etilmagnesio (1,43 ml, 4,30 mmol) se añadió durante un periodo de 40-60 minutos en agitación a una solución a temperatura ambiente de 2-metil 4-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (420 mg, 1,43 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,086 ml, 0,286 mmol) en éter dietílico. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 ºC, se trató con unas pocas gotas de cloruro de amonio acuoso saturado, se filtró a través de celite, y se lavó con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1-hidroxiciclopropil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM IEN calc. para $C_{16}H_{21}NO_4$ $[M + H]^+$ 292, encontrada 292.

Etapa 3: A una mezcla de 2-(1-hidroxiciclopropil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (312 mg, 1,07 mmol) disuelto en THF (3,6 ml) a 0 ºC se le añadió yoduro de metilo (0,23 ml, 3,68 mmol) seguido de hidruro sódico (56,5 mg, 2,36 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-20 %/diclorometano, gradiente lineal) para proporcionar 4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM IEN calc. para $C_{17}H_{23}NO_4$ $[M + H]^+$ 306, encontrada 306.

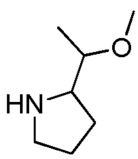
Etapa 4: A 4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (141 mg, 0,462 mmol) disuelto en acetato de etilo (3,1 ml) se le añadió paladio sobre carbono (49,1 mg, 0,05 mmol). Se añadió gas hidrógeno mediante un globo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidina.

Ejemplo Preparativo 3.8: decahidroquinolin-3-ol



Se disolvió 3-quinolinol (10 g) en THF (180 ml) y se hidrogenó sobre Ni-Raney (3,0 g) con una presión inicial de 110 kg/cm^2. La reacción se calentó a 150 ºC tiempo durante el cual la presión alcanzó 120 kg/cm^2 y estas condiciones se mantuvieron durante 24 h. Después de enfriar, la solución se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró *al vacío* dejando 10 g de aceite. Después de permanecer en reposo, el aceite solidificó. Se añadió una cantidad pequeña de EtOAc, y el sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc para dar decahidroquinolin-3-ol en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,07-1,33 (m, 5 H), 1,57-2,05 (m, 7 H), 2,39-2,47 (t, 1 H), 3,18-3,24 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 1 H)

Ejemplo preparativo 3.9: 2-(1-metoxietil)pirrolidina

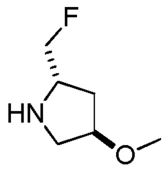


Etapa 1: A una mezcla de 2-(1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (750 mg, 3,48 mmol) en DMF (12 ml) a 0 ºC se le añadió yoduro de metilo (0,75 ml, 11,98 mmol) seguido de hidruro sódico (184 mg, 7,66 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(1-metoxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H

(500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,92 - 3,45 (m, 2H), 3,45 - 3,23 (m, 4H), 2,11 - 1,66 (m, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,04 (dd, *J* = 6,3, 30,8, 3H).

Etapa 2: A 2-(1-metoxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (827 mg, 3,61 mmol) disuelto en DCM (15 ml) se le añadió TFA (0,83 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con HCl (1 N). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(1-metoxietil)pirrolidina.

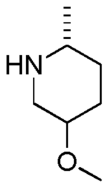
Ejemplo Preparativo 3.10: (2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidina



Etapa 1: A una solución de (2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,97 mmol) en THF (6,6 ml) a 0 ºC se le añadió yoduro de metilo (0,43 ml, 3,44 mmol) seguido de hidruro sódico (104 mg, 4,34 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM IEN calc. para $C_{14}H_{18}FNO_3$ $[M + H]^+$ 268, encontrada 268.

Etapa 2: A (2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (529 mg, 1,98 mmol) disuelto en acetato de etilo (12,9 ml) se le añadió paladio sobre carbono (211 mg, 0,2 mmol). Se añadió gas hidrógeno mediante un globo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida para proporcionar (2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidina. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44 - 4,19 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,09 - 2,93 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,62 - 1,56 (m, 1H), 1,25 (s, 1H).

Ejemplo Preparativo 3.11: (2R)-5-metoxi-2-metilpiperidina



Etapa 1: A una solución de 6-metilpiridin-3-ol (20,0 g, 0,183 mol) en MeOH (200 ml) se le añadieron HCl concentrado (15,43 ml, 0,1850 mol) y PtO_2 (2,40 g, 0,011 mol). La mezcla resultante se calentó a 70 ºC a 0,34 MPa (50 psi) durante una noche. La reacción se filtró para retirar el PtO_2 y se concentró hasta un sólido para proporcionar clorhidrato de ± *trans*-6-metilpiperidin-3-ol. El sólido en bruto se tomó sin purificación adicional.

Etapa 2: Una mezcla de clorhidrato de ± *trans*-6-metilpiperidin-3-ol (14,0 g, 0,092 mol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió trietilamina (51,5 ml, 0,369 mol). Se añadió CbzCl (13,59 ml, 0,092 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20 ºC. La reacción se dejó calentar durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se diluyó además con CH_2Cl_2 adicional. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gradiente sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-75 % en hexanos), proporcionando *trans*-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de ± bencilo.

Etapa 3: A una solución de cloruro de oxalilo (13,17 ml, 0,150 mol) en CH_2Cl_2 (250 ml) a -78 ºC se le añadió DMSO (14,23 ml, 0,201 mol) gota a gota. La reacción se maduró durante 20 min a -78 ºC, después se añadió gota a gota *trans*-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de ± bencilo (25,0 g, 0,100 mol) durante 10 min y se maduró durante un adicional de 10 min antes de añadirse trietilamina (41,9 ml, 0,301 mol) gota a gota durante 5 min a -78 ºC. La reacción se calentó a temperatura ambiente, después se interrumpió con la adición de $NaHCO_3$ acuoso semisaturado y CH_2Cl_2 adicional. Las capas se separaron, y los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gradiente sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexanos), proporcionando 2-metil-5-oxopiperidina-1-carboxilato de ± bencilo.

Etapa 4: A una solución de THF (200 ml) y MeOH (11 ml) se le añadió $LiBH_4$ (2 M, 89 ml, 0,18 mol). Se observó algo de desprendimiento de gas y una pequeña exotermia. La reacción se maduró a temperatura ambiente durante 30 min antes de enfriarse a -10 ºC. Después, se añadió gota a gota 2-metil-5-oxopiperidina-1-carboxilato de ± bencilo (22,0 g, 0,089 mol), manteniendo la temperatura por debajo de -5 ºC. Después, la reacción se maduró a -10 ºC durante 30 min. La reacción se interrumpió añadiendo $NaHCO_3$ acuoso semisaturado, después se extrajo con EtOAc. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$. Los extractos

orgánicos se concentraron para dar ± bencil-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato en bruto en forma de un aceite incoloro en bruto.

Etapa 5: La separación quiral (SFC, CI 30x250 mm, MeOH al 15 %/CO_2, 70 ml/min, 115 mg/ ml en MeOH) del ± bencil-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato en bruto proporcionó (2R,5S)-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo como un material enantiopuro.

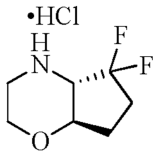
Etapa 6: Se disolvió (2R,5S)-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (6,8 g, 27,3 mmol) en DCM (100 ml) que contenía matices moleculares triturados. Se añadieron *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (4,15 g, 35,5 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (0,48 g, 1,36 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar (2R)-2-metil-5-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo. EM IEN calc. para $C_{14}H_{17}NO_3$ $[M + H]^+$ 248, encontrada 248.

Etapa 7: A una solución de (2R)-2-metil-5-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (365 mg, 1,47 mmol) en metanol (2,9 ml) a 0 ºC se le añadió borohidruro sódico (84 mg, 2,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se concentró. El residuo resultante se extrajo con DCM (3 x) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar (2R)-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo. EM IEN calc. para $C_{14}H_{19}NO_3$ $[M + H]^+$ 250, encontrada 250.

Etapa 8: A una mezcla de (2R)-5-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (368 mg, 1,47 mmol) disuelto en THF (4,9 ml) a 0 ºC se le añadió yoduro de metilo (0,32 ml, 5,08 mmol) seguido de hidruro sódico (78 mg, 3,25 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con hielo y se diluyó con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2R)-5-metoxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo. EM IEN calc. para $C_{15}H_{21}NO_3$ $[M + H]^+$ 264, encontrada 264.

Etapa 9: A (2R)-5-metoxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (345 mg, 1,31 mmol) disuelto en acetato de etilo (6,5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (139 mg, 0,13 mmol). Se añadió gas hidrógeno mediante un globo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida para proporcionar (2R)-5-metoxi-2-metilpiperidina. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,33 (s, 3H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,08 - 1,04 (m, 3H), 0,91 - 0,79 (m, 2H).

Ejemplo preparativo 3.12 clorhidrato de *trans*-5,5-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina



racémica

Etapa 1: A una solución en agitación de ciclopent-2-enona (1,70 g, 20,7 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se le añadieron bromo (3,27 g, 20,7 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y Et_3N (3,29 g, 31,1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavándose con CH_2Cl_2, y el filtrado se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 20 %/Hexanos proporcionó 2-bromociclopent-2-enona.

Etapa 2: A una solución en agitación de 2-bromociclopent-2-enona (1,00 g, 6,21 mmol) en H_2O (25 ml), se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (400 mg, 1,24 mmol) y bencilamina (790 mg, 7,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y después se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 30 %/Hexanos proporcionó 6-bencil-6-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona. EM IEN calc. para $C_{12}H_{13}NO$ $[M+H]^+$ 188, encontrada 188

Etapa 3: Se disolvió 6-bencil-6-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (50 mg, 0,26 mmol) en tolueno (1,0 ml) y se añadió DAST (215 mg, 1,33 mmol) gota a gota. Después, la reacción se calentó a 60 ºC durante 5 horas, se enfrió a 0 ºC y se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo usando EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 20 %/Hexanos proporcionó 6-bencil-2,2-difluoro-6-azabiciclo[3.1.0]hexano. EM IEN calc. para $C_{12}H_{13}F_2N$ $[M+H]^+$ 210, encontrada 210

Etapa 4: A una solución en agitación de 6-bencil-2,2-difluoro-6-azabiciclo[3.1.0]hexano (25 mg, 0,11 mmol) en CH_3CN (1 ml), se le añadió ácido acético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 20 %/Hexanos proporcionó acetato de trans-2-(bencilamino)-3,3-difluorociclopentilo. EM IEN calc. para $C_{14}H_{17}F_2NO_2$ $[M+H]^+$ 270, encontrada 270

Etapa 5: A una solución en agitación de acetato de trans-2-(bencilamino)-3,3-difluorociclopentilo (100 mg, 0,37 mmol) en CH_3OH (2 ml), se le añadió K_2CO_3 (52 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró *al vacío.* El residuo se disolvió en CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar trans-2-(bencilamino)-3,3-difluorociclopentanol. EM IEN calc. para $C_{12}H_{15}F_2NO$ $[M+H]^+$ 228, encontrada 228

Etapa 6: Se añadió trietilamina (1,84 ml, 13,2 mmol) a una solución de trans-2-(bencilamino)-3,3-difluorociclopentanol (500 mg, 2,2 mmol) en diclorometano (20 ml) a -40 ºC, seguido de la adición de cloruro de 2-cloroacetilo (547 mg, 4,8 mmol) gota a gota a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a -40 ºC durante 3 horas y después se calentó a 0 ºC; esta temperatura se mantuvo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 %/hexanos) proporcionó 2-cloroacetato de trans-2-(N-bencil- 2-cloroacetamido)-3,3-difluorociclopentilo. EM IEN calc. para $C_{16}H_{17}Cl_2F_2NO_3$ $[M+H]^+$ 380, encontrada 380

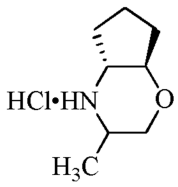
Etapa 7: A una solución en agitación de 2-cloroacetato de trans-2-(N-bencil-2-cloroacetamido)-3,3-difluorociclopentilo (480 mg, 1,26 mmol) en CH_3OH (15 ml), se le añadió K_2CO_3 (175 mg, 1,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró *al vacío.* El residuo se disolvió en CH_2Cl_2, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar *trans-N*-bencil-2-cloro-N-(2,2-difluoro-5-hidroxiciclopentil)acetamida. EM IEN calc. para $C_{14}H_{16}ClF_2NO_2$ $[M+H]^+$ 304, encontrada 304

Etapa 8: A una solución en agitación de trans-N-bencil-2-cloro-N-(2,2-difluoro-5-hidroxiciclopentil)acetamida (750 mg, 2,46 mmol) en t-BuOH (20 ml) se le añadió una solución 1 M de KOtBu en THF (4,93 ml, 4,93 mmol) a 20 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 40 %/hexanos) proporcionó *trans*- 4-bencil-5,5-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-3(2H)-ona. EM IEN calc. para $C_{14}H_{15}F_2NO_2$ $[M+H]^+$ 268, encontrada 268

Etapa 9: Se añadió $LiAlH_4$ (176 mg, 4,63 mmol) a una solución de trans-4-bencil-5,5-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-3(2H)-ona (550 mg, 2,05 mmol) en THF (15 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml de agua lentamente para interrumpir la reacción y después la reacción se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 40 %/hexanos) proporcionó trans-4-bencil-5,5-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina. EM IEN calc. para $C_{14}H_{17}F_2NO$ $[M+H]^+$ 254, encontrada 254

Etapa 10: Se disolvió *trans*-4-bencil-5,5-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (350 mg, 1,38 mmol) en Me-OH (10 ml). Se añadió HCl 3 M en MeOH (1,5 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y además se sometió a azeotropía usando tolueno. Después, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (20 % en peso, 50 mg). El hidrógeno se purgó a través de la reacción durante 10 minutos y se continuó agitando a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró para proporcionar clorhidrato de trans-5,5-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,16 (dd, *J* = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,78-3,92 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,43 (dd, *J* = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 3,28-3,31 (m, 2H), 2,15-2,55 (m, 2H), 1,89 (m, 1H). EM IEN calc. para $C_7H_{11}F_2NO$ $[M+H]^+$ 164, encontrada 164

Ejemplo preparativo 3.13 clorhidrato de trans-3-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina



Etapa 1: Se tomaron óxido de ciclopenteno (5,0 g, 59,1 mmol), bencilamina (7,0 g, 65,3 mmol) e isopropóxido de titanio (3,40 g, 12,0 mmol) en un vial de microondas y se sometieron a microondas a 150 ºC durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente *al vacío* y la purificación sobre una columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 20 %/CH_2Cl_2) proporcionó *trans*-2-(bencilamino)ciclopentanol. EM APCI calc. para $C_{12}H_{17}NO$ $[M+H]^+$ 192, encontrada 192.

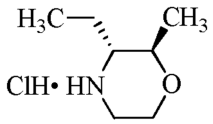
Etapa 2: A una suspensión de NaH (6,0 g de 60 % p/p en aceite, 150 mmol) en THF (300 ml) enfriada a 0 ºC, se le añadió lentamente *trans*- 2-(bencilamino)ciclopentanol (9,6 g, 50 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a 0 ºC, se añadió lentamente bromoacetato de etilo (10 g, 60 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió metanol (5,0 ml) lentamente a la reacción seguido de la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente *al vacío* seguido de la purificación sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/Hexanos) proporcionó trans-4-bencilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-3(2H)-ona. EM APCI calc. para

$C_{14}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+$ 232, encontrada 232.

Etapa 3: A una solución a -78 ºC de trans-4-bencilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-3(2H)-ona (5,0 g, 21,6 mmol) en THF (200,0 ml), se le añadió metil litio (11,0 ml de una solución 3,00 M en dimetoxietano, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 ºC y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Se añadió ácido acético (2,00 ml, 2,00 g, 33,3 mmol) a la reacción gota a gota a 0 ºC y se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió BH_3 (33,0 ml, solución 1,0 M en THF, 33,0 mmol) a la reacción a 0 ºC y se agitó durante 30 minutos. Después de la adición lenta de metanol (5,0 ml), se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50,0 ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente *al vacío* y la purificación sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 20 %/Hexanos) proporcionó trans-4-bencil-3-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina como una mezcla de diastereómeros.

Etapa 4: A una solución de trans-4-bencil-3-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (1,0 g, 4,3 mmol) en metanol (20 ml), se le añadió hidróxido de paladio (50 mg de 10 % p/p en carbono). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (2,0 ml de una solución 2,0 M) a la reacción, y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, aclarándose con MeOH. El filtrado se concentró en *vacuo* para proporcionar clorhidrato de trans-3-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo preparativo 3.14 clorhidrato de (2*R*,3*R*)-3-etil-2-metilmorfolina



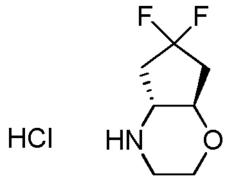
Etapa 1: A una solución de clorhidrato de (2*R*,3*R*)-3-aminopentan-2-ol (1,00 g, 7,2 mmol) en DCM (20 ml) a ta se le añadió una solución de bicarbonato sódico (604 mg, 7,2 mmol disuelto en 3,0 ml de agua), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo y cianoborohidruro sódico (600 mg, 10,7 mmol) se añadieron a una solución de bencilaldehído 877 mg, 8,6 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró *al vacío.* Se añadieron 30,0 ml de agua a esta mezcla y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) proporcionó (2*R*,3*R*)-3-(bencilamino)pentan-2-ol. EM APCI calc. para $C_{12}H_{19}NO$ $[M+H]^+$ 194, encontrada 194.

Etapa 2: Se añadió trietilamina (0,43 ml, 3,4 mmol) a una solución a -40 ºC de of (2*R*,3*R*)-3-(bencilamino)pentan-2-ol (220 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (100 ml), seguido de la adición de cloruro de 2-cloroacetilo (0,10 ml, 1,1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40 ºC durante 1 hora y después se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) proporcionó *N*-bencil-2-cloro-*N*-((2*R*,3*R*)- 2-hidroxipentan-3-il)acetamida. EM APCI calc. para $C_{14}H_{20}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 270, encontrada 270.

Etapa 3: Una solución de *N*-bencil-2-cloro-*N*-((2*R*,3*R*)-2-hidroxipentan-3-il)acetamida (210 mg, 0,7 mmol) en THF (5 ml) se añadió a una suspensión de NaH (89 mg, 3,7 mmol) en THF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora y después se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) proporcionó (5*R*,6*R*)-4-bencil-5-etil-6-metilmorfolin-3-ona. EM APCI calc. para $C_{14}H_{19}NO_2$ $[M+H]^+$ 234, encontrada 234.

Etapa 4: Se añadió $LiAlH_4$ (217 mg, 37,95 mmol) a una solución de (5*R*,6*R*)-4-bencil-5-etil-6-metilmorfolin-3-ona (200 mg, 0,85 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 3 horas y después se enfrió a 0 ºC. A 0 ºC se le añadió sulfato sódico acuoso (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y el sólido de color blanco se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (3x15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 %/hexanos) proporcionó (2*R*,3*R*)-4-bencil-3-etil-2-metilmorfolina. EM APCI calc. para $C_{14}H_{21}NO$ $[M+H]^+$ 220, encontrada 220. Etapa 5: Se añadió $Pd(OH)_2$ (15,0 mg, 10 % sobre carbono) a una solución de (2*R*,3*R*)-4-bencil-3-etil-2-metilmorfolina (110 mg, 0,50 mmol) en MeOH (10 ml) en atmósfera de N_2. Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante un minuto y después la reacción se agitó a ta en hidrógeno (1 atm) durante 2 horas. Después, se burbujeó N_2 a través de la reacción durante 1 minuto. Se añadió una solución de HCl (3 M, 3 ml, 9 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró *al vacío* para proporcionar clorhidrato de (2*R*,3*R*)-3-etil-2-metilmorfolina. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45-9,34 (s a, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,08-3,21 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 1H), 1,45-1,81 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,90-1,05 (m, 3H). EM APCI calc. para $C_7H_{15}NO$ $[M+H]^+$ 130, encontrada 130.

Ejemplo preparativo 3.15 (*trans*)-6,6-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (sal de HCl racémica).



racemato

Etapa 1: A una solución de ciclopent-3-enol (500 mg, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 ºC se le añadieron imidazol (1,06 g, 15,6 mmol) y TBDPS-Cl (2,1 g, 7,8 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo usando EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 5 %/Hexanos proporcionó *terc*-butil(ciclopent-3-en-1-iloxi)difenilsilano, que después se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadió m-CPBA al 70 % (830 mg, 6,9 mmol) a 0 ºC. La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 16 horas. La reacción después se diluyó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (40 ml) y se extrajo usando CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 20 %/Hexanos proporcionó (6-oxabiciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)(*terc*-butil)difenilsilano.

Etapa 2: Se añadió $Ti(O/Pr)_4$ (100 mg, 0,35 mmol) a una solución de (6-oxabiciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)(*terc*-butil)difenilsilano (1,0 g, 3,0 mmol) en bencilamina (1,5 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 130 ºC durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 16 ml de MeOH/agua (1:8) a la reacción y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado gomoso que se formó, se retiró por filtración, y este sólido se disolvió en acetonitrilo (30 ml). La solución se filtró de nuevo y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se cargó sobre una columna C-18 y se purificó usando CH_3CN al 0-100 %/agua para proporcionar (trans)-2-(bencilamino)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclopentanol. EM APCI calc. para $C_{28}H_{35}NO_2Si$ $[M+H]^+$ 446, encontrado 446. Etapa 3: Se añadió trietilamina (0,90 ml, 6,42 mmol) a una solución de (trans)-2-(bencilamino)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclopentanol (950 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (10 ml) a -40 ºC, seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-cloroacetilo (264 mg, 2,3 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a -40 ºC durante 1 hora y se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 20 %/hexanos) proporcionó (trans)-*N*-bencil-*N*-(4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxiciclopentil)-2-cloroacetamida.

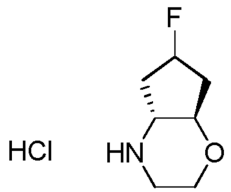
Etapa 4: A una solución de (trans)-*N*-bencil-*N*-(4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxiciclopentil)-2-cloroacetamida (260 mg, 0,5 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) se le añadió una solución de KOfBu (0,75 ml, 0,75 mmol) en THF (10 ml) a 15 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo en una columna C-18 (CH_3CN del 0 al 100 %/agua) proporcionó (trans)-4-bencil-6-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-3(2H)-ona.

Etapa 5: Se añadió $LiAlH_4$ (176 mg, 4,63 mmol) a una solución de (trans)-4-bencil-6-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-3(2H)-ona (48 mg, 0,1 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 ºC durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua para interrumpir la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y los sólidos de color blanco se retiraron por filtración. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) proporcionó (trans)-4-bencil-6-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)octahidrociclopenta [b][1,4]oxazina. EM APCI calc. para $C_{30}H_{37}NO_2Si$ $[M+H]^+$ 472, encontrada 472.

Etapa 6: Se suspendió (*trans*)-4-bencil-6-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)octahidrociclopenta [b][1,4]oxazina (1,0 g, 2,1 mmol) en HCl 3 M en MeOH (8,0 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 45 ºC durante 16 horas. Se añadió $NaHCO_3$ sólido a la reacción hasta que el pH fue neutro. Los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con MeOH del 0 al 20 %/CH_2Cl_2 proporcionó (trans)-4-benciloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-6-ol, que se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml). La solución se enfrió a 0 ºC y se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,40 g, 3,2 mmol) en varias porciones. La reacción se calentó a 10 ºC durante 2 horas y después se interrumpió añadiendo una mezcla (1:1) de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y $Na_2S_2O_3$. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo usando CH_2Cl_2 (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con MeOH del 0 al 20 %/CH_2Cl_2 proporcionó (trans)-4-bencilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin- 6(2H)-ona. EM APCI calc. para $C_{14}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+$ 232, encontrada 232.

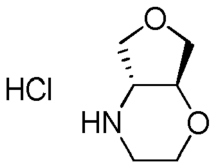
Etapa 7: Se disolvió (trans)-4-bencilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-6(2H)-ona (150 mg, 0,64 mmol) en tolueno (3,0 ml) y se añadió DAST (522 mg, 3,2 mmol) gota a gota. Después, la reacción se calentó a 90 ºC durante 2 horas, se enfrió a 0 ºC y se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo usando CH_2Cl_2 (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 60 %/hexanos proporcionó *(trans)*- 4-bencil-6,6-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina, que después se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió HCl 3 M en MeOH (0,3 ml) a la solución anterior y se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo además, se sometió a azeotropía usando tolueno. Después, el residuo se disolvió en MeOH (2,0 ml) y se añadió $Pd(OH)_2/C$ (8,0 mg). El hidrógeno se purgó a través de la reacción durante 10 minutos y después la reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró para proporcionar clorhidrato de (trans)-6,6-difluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (racémica). EM APCI calc. para $C_7H_{11}F_2NO$ $[M+H]^+$ 164, encontrada 164.

Ejemplo preparativo 3.16 (trans)-6-fluorooctahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazina (sal de HCl)



Etapa 1: Se disolvió (trans)-4-benciloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-6-ol (Intermedio 3.15, Etapa 6) (250 mg, 1,07 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió DAST (518 mg, 3,2 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 3 horas y se interrumpió añadiendo $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo usando CH_2Cl_2 (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) para proporcionar un diastereómero de elución más lento y de elución más rápido (ambos racémicos) de (trans)-4-bencil-6-fluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina. Diastereómero que eluyó más rápido: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21-7,35 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 3,80-3,89 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,11 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 0,57-2,21 (m, 4H). EM APCI calc. para $C_{14}H_{18}FNO$ $[M+H]^+$ 236, encontrada 236. Diastereómero que eluyó más lento: RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,33 (m, 5H), 5,09 (m, 1H), 3,80-3,91 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,48-3,15 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). EM APCI calc. para $C_{14}H_{18}FNO$ $[M+H]^+$ 236, encontrada 236. Etapa 2: Se disolvió (*trans*)-4-bencil-6-fluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (diastereómero racémico que eluyó más rápido) (200 mg, 0,85 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadió HCl 3 M en MeOH (1,5 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo además, se sometió a azeotropía usando tolueno. Después, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (20 % en peso, 40 mg). El hidrógeno se purgó a través de la reacción durante 10 minutos y después la reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró para proporcionar clorhidrato de (trans)-6-fluorooctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (racémica, diastereómero 1). EM ES calc. para $C_7H_{12}FNO$ $[M+H]^+$ 146, encontrada 146. Se llevó a cabo un procedimiento similar partiendo del diastereómero que eluyó más lento de la etapa 1 para producir un segundo diastereómero racémico del producto.

Intermedio preparativo 3.17 (trans)-hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazina (sal de HCl, racémica)



racemato

Etapa 1: Se añadió $Ti(O'Pr)_4$ (1,0 ml, 3,48 mmol) a una solución de 3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano (1,5 g, 17,4 mmol) en bencilamina (2,0 ml). La mezcla se irradió en un reactor de microondas a 130 ºC durante 2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y 20 ml de EtOAc a la reacción. La mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado gomoso resultante se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se extrajo usando EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa sobre una columna C-18 (CH_3CN al 0-100 %/agua) para proporcionar *trans*-4-(bencilamino) tetrahidrofurano-3-ol. EM APCI calc. para $C_{11}H_{15}NO_2$ $[M+H]^+$ 194, encontrada 194.

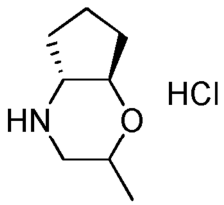
Etapa 2: A una solución de *trans*-4-(bencilamino)tetrahidrofurano-3-ol (4,1 g, 21,2 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a -40 ºC se le añadió trietilamina (5,9 ml, 42,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-cloroacetilo (1,6 ml, 21,2 mmol). La reacción se agitó a -40 ºC durante 2 horas. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml) y se extrajo usando CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 100 %/hexanos proporcionó *trans*-*N*-bencil-2-cloro-*N*-(4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)acetamida. EM APCI calc. para $C_{13}H_{16}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 270, encontrada 270.

Etapa 3: A una solución de *trans*-*N*-bencil-2-cloro-*N*-(4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)acetamida (4,7 g, 17,4 mmol) en *t*-BuOH (40 ml) se le añadió una solución de KO*t*-Bu (1,0 M en THF; 34,8 ml, 34,8 mmol) a 25 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar *trans*-4-benciltetrahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona. EM APCI calc. para $C_{13}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$ 234, encontrada 234.

Etapa 4: A una solución de *trans*-4-benciltetrahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (3,1 g, 13,2 mmol) en THF (35 ml) a 0 ºC se le añadió BH_3:THF (1,0 M en THF; 39,7 ml, 39,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 16 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa 1 N de NaOH, ajustando a pH 13 y se extrajo con EtOAc (100 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar *trans*-4-bencilhexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazina. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29-7,31 (m, 5H), 3,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (ddd, *J* = 11,6, 3,6, 1,2 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,52-3,66 (m, 3H), 3,45 (dd, *J* = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 12,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 15,6, 8,8, 6,8 Hz, 1H). EM APCI calc. para $C_{13}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+$ 220, encontrada 220.

Etapa 5: A una solución de *trans*-4-bencilhexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazina (600 mg, 2,73 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió $Pd(OH)_2$/C (250 mg). El hidrógeno se purgó a través de la reacción durante 10 minutos y después la reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 2 horas. Se añadió HCl concentrado (0,3 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. La reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó para proporcionar (*trans*)-hexahidro-2H-furo[3,4-b][1,4]oxazina (sal de HCl, racémica). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,72-4,29 (m, 6H), 3,41-3,69 (m, 3H), 3,23-3,35 (m, 1H).

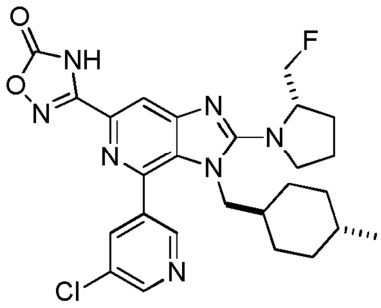
Ejemplo preparativo 3.18 (*trans*)-2-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (sal de HCl) (mezcla de diastereómeros)



mezcla de diastereómeros

Se preparó (*trans*)-2-metiloctahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (sal de HCl) (mezcla de diastereómeros) usando química similar a la que se ha descrito para el Ejemplo preparativo 3.17. En la etapa 1, 3,6-dioxabiciclo[3.1.0]hexano se reemplazó con óxido de ciclopenteno, y en la etapa 2, cloruro de 2-cloroacetilo se reemplazó con cloruro de 2-cloropropanoilo.

Ejemplo 3.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



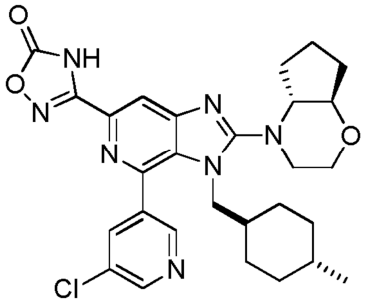
Etapa 1: A un vial se le añadieron 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, 382,2 mg, 0,86 mmol), clorhidrato de (S)-2-(fluorometil)pirrolidina (240 mg, 1,72 mmol), fluoruro potásico (250 mg, 4,30 mmol), DMSO (2,6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,30 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{25}H_{28}ClFN_6$ $[M + H]^+$ 467, encontrada 467.

Etapa 2: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (108 mg, 1,56 mmol), bicarbonato sódico (196 mg, 2,34 mmol) y agua (1,56 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (364 mg, 0,78 mmol) disuelto en etanol (3,6 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{25}H_{31}ClFN_7O$ $[M + H]^+$ 500, encontrada 500.

Etapa 3: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (408 mg, 0,82 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (146 mg, 0,90 mmol) disuelto en acetonitrilo (8,2 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,488 ml, 3,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{26}H_{29}ClFN_7O_2$ $[M + H]^+$ 526, encontrada 526. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,67 - 4,42 (m, 3H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (ancho, 1H), 2,06 - 1,98 (ancho, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (ancho, 2H), 1,17 - 1,07 (ancho, 1H), 1,06 - 0,96 (ancho, 1H), 0,89 (d, J = 12,5, 1H), 0,67 (d, J = 6,4, 3H), 0,63 - 0,36 (m, 5H).

Ejemplo 3.2 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: A clorhidrato de octahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (adquirido de Enamina) (300 mg, 1,83 mmol) disuelto en diclorometano (2,4 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (0,44 ml, 2,57 mmol). Se añadió trietilamina (0,72 ml, 5,13 mmol) lentamente a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal), y después se purificó mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak AZ-H, 21 x 250 mm, metanol al 10 % en CO_2) para proporcionar los estereoisómeros trans del hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazina-4(4a*H*)-carboxilato de bencilo. hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazina-4(4a*H*)-carboxilato de (4aS,7aS)-bencilo (enantiómero que eluyó más rápido): EM IEN calc. para C15H19NO3 $[M + H]^+$ 262, encontrado 262; hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazina-4(4a*H*)-carboxilato de (4a*R*,7a*R*)-bencilo (enantiómero que eluyó más lento): EM IEN calc. para $C_{15}H_{19}NO_3$ $[M + H]^+$ 262, encontrada 262.

Etapa 2: A hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazina-4(4a*H*)-carboxilato de (4a*R*,7a*R*)-bencilo (199,5 mg, 0,76 mmol) disuelto en acetato de etilo (5 ml) se le añadió paladio (10 % en peso sobre carbono, 81 mg, 0,076 mmol). Se añadió gas hidrógeno a través de un globo y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida para proporcionar (4a*R*,7a*R*)-octahidrociclopenta[b][1,4]oxazina. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 (d, J = 11,5, 1H), 3,64 (t, J = 11,6, 1H), 3,17 (dd, J = 9,2, 18,3, 1H), 2,96 (t, J = 11,9, 1H), 2,88 (d, J = 12,2, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 9,1, 18,4, 1H), 1,84 - 1,61 (m, 4H), 1,57 - 1,44 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 1H).

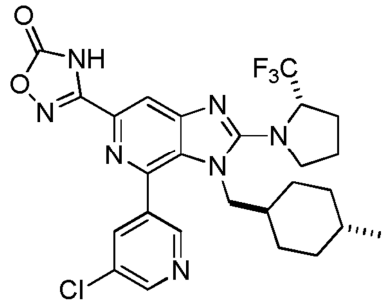
Etapa 3: Un vial se le añadieron 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1,90 mg, 0,202 mmol), (4a*R*,7a*R*)-octahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (51,5 mg, 0,405 mmol), fluoruro potásico (58,8 mg, 1,01 mmol), DMSO (0,62 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,01 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se

lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{31}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 491, encontrada 491.

Etapa 4: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (24,3 mg, 0,35 mmol), bicarbonato sódico (44 mg, 0,52 mmol) y agua (0,52 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (85,8 mg, 0,175 mmol) disuelto en etanol (1,2 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{27}H_{34}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 524, encontrada 524.

Etapa 5: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (86,7 mg, 0,165 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (29,5 mg, 0,18 mmol) disuelto en acetonitrilo (1,1 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,099 ml, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/diclorometano, y después acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{28}H_{32}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 550, encontrada 550. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 2H), 3,62 (d, J = 14,4, 1H), 3,56 (d, J = 12,8, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,49 (m, 3H), 1,40 (d, J = 12,8, 1H), 1,34 (d, J = 12,7, 1H), 1,19 - 0,95 (m, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 2H), 0,67 (d, J = 6,4, 3H), 0,65 - 0,60 (m, 1H), 0,50 (d, J = 11,6, 1H), 0,44 - 0,31 (m, 2H).

Ejemplo 3.3 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



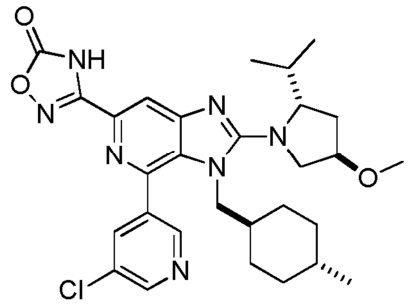
Etapa 1: A un vial se le añadieron 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, 350 mg, 0,79 mmol), (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (adquirida de Sigma Aldrich) (219 mg, 1,57 mmol), fluoruro potásico (229 mg, 3,93 mmol), DMSO (2,4 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,69 ml, 3,93 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{25}H_{26}ClF_3N_6$ $[M + H]^+$ 503, encontrada 503.

Etapa 2: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (44,5 mg, 0,64 mmol), bicarbonato sódico (81 mg, 0,96 mmol) y agua (0,64 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (161 mg, 0,32 mmol) disuelto en etanol (1,5 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{25}H_{29}ClF_3N_7O$ $[M + H]^+$ 536, encontrada 536.

Etapa 3: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-N'-hidroxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (169 mg, 0,315 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (56,2 mg, 0,35 mmol) disuelto en acetonitrilo (3,2 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,188 ml, 1,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción

se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{26}H_{27}ClF_3N_7O_2$ $[M + H]^+$ 562, encontrada 562. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (ancho, 2H), 1,11 - 0,98 (ancho, 2H), 0,89 (d, J = 12,1, 1H), 0,67 (d, J = 6,3, 3H), 0,65 - 0,53 (m, 2H), 0,53 - 0,34 (m, 3H).

Ejemplo 3.90 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



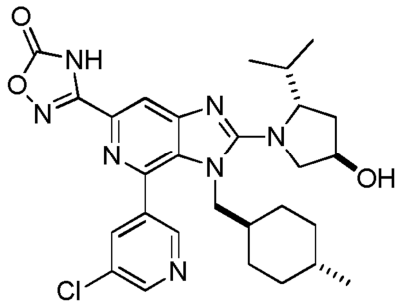
Etapa 1: A un vial se le añadieron 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (150 mg, 0,337 mmol), (3R,5S)-5-(propan-2-il)pirrolidin-3-ol (sal TFA, 164 mg, 0,675 mmol), fluoruro potásico (98 mg, 1,68 mmol), DMSO (1 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,589 ml, 3,37 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{33}ClN_6O$ $[M + H]^+$493, encontrada 493.

Etapa 2: A una mezcla de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (71,4 mg, 0,145 mmol) en THF (0,483 ml) a 0 ºC se le añadió yoduro de metilo (31,1 µl, 0,498 mmol) seguido de hidruro sódico (7,65 mg, 0,319 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactivó con hielo y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3*H*-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{28}H_{35}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 507, encontrada 507.

Etapa 3: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (20,2 mg, 0,29 mmol), bicarbonato sódico (36,6 mg, 0,44 mmol) y agua (0,436 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (73,7 mg, 0,145 mmol) disuelto en etanol (1 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-'-hidroxi-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{28}H_{38}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 540, encontrada 540.

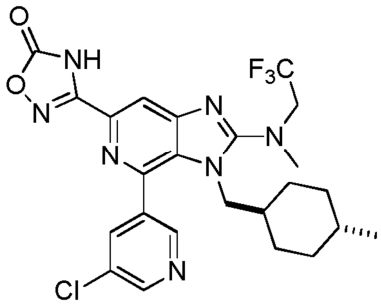
Etapa 4: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-'-hidroxi-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (79 mg, 0,146 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (26,1 mg, 0,161 mmol) disuelto en acetonitrilo (1 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,087 ml, 0,585 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-10 % metanol/diclorometano, y después acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{29}H_{36}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 566, encontrada 566. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,50 (t, *J* = 2,1, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,53 (dd, *J* = 5,9, 15,1, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 10,5, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 1H), 1,05 - 0,96 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 7,0, 3H), 0,87 (s, 1H), 0,76 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,6 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,61 - 0,55 (m, 1H), 0,54 - 0,48 (m, 1H), 0,48 - 0,44 (m, 1H), 0,40 - 0,34 (m, 2H).

Ejemplo 3.91 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.90 (Etapa 3 y Etapa 4), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (producto en la Etapa 1, Ejemplo 3.90), se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{28}H_{34}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 552, encontrada 552. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,47 (t, *J* = 2,1, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 2,5, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 10,4, 1H), 3,48 (dd, J = 5,8, 14,9, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 10,5, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 1H), 1,05 - 0,95 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 6,9, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 1H), 0,75 (d, *J* = 6,8, 3H), 0,66 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,64 - 0,54 (m, 1H), 0,53 - 0,49 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 1H), 0,41 - 0,32 (m, 2H).

Ejemplo 3.94 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



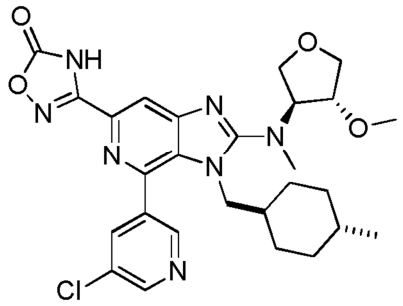
Etapa 1: A un recipiente de reacción cerrado herméticamente se le añadió fluoruro de cesio (0,085 g, 0,56 mmol). El recipiente de reacción se calentó a 150 ºC durante 3 horas con agitación, a alto vacío. El vial se enfrió a temperatura ambiente a alto vacío. El recipiente de reacción se volvió a cargar, y después se añadió una solución de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (adquirida de Enamina) (0,019 g, 0,17 mmol) y 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, 0,025 g, 0,056 mmol) en DMSO (0,30 ml). La reacción se calentó a 100 ºC durante 12 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con H_2O (2,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5,0 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en forma de un residuo en bruto. EM IEN calc. para $C_{23}H_{24}ClF_3N_6$ $[M + H]^+$ 477, encontrada 477.

Etapa 2: A un recipiente de reacción que contenía el residuo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (0,027 g, 0,056 mmol) suspendido en EtOH (1,0 ml) se le añadió hidroxilamina (0,10 ml, 50 % p/p en H_2O). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, a la reacción se le añadió benceno (2,0 ml), y la reacción se concentró *al vacío* para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-hidroxi-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida en forma de un residuo en bruto. EM IEN calc. para $C_{23}H_{27}ClF_3N_7O$ $[M + H]^+$ 510, encontrada 510.

Etapa 3: A un recipiente de reacción que contenía el residuo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-hidroxi-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (0,028 g, 0,056 mmol) suspendido en acetonitrilo (1,0 ml) se le añadieron DBU (0,025 ml, 0,17 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,020 g, 0,12 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró *al vacío* y se recogió en DMSO (1,0 ml) y se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0:100 a 95:5 de acetonitrilo:agua: modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, sal TFA. EM IEN calc. para

$C_{24}H_{25}ClF_3N_7O_2$ [M + H]$^+$ 536, encontrada 536. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,89 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 0,67 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,48 (m, 7H).

Ejemplo 3.95 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



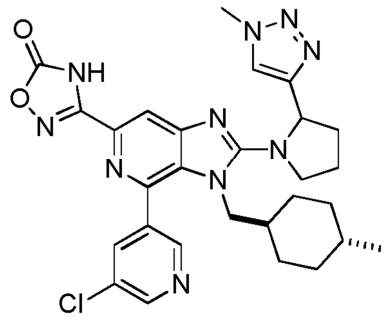
Etapa 1: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 1), partiendo de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1) y de trans-4-aminotetrahidrofurano-3-ol (adquirido de Chembridge Corporation), se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para C24H$_2$7ClN$_6$O$_2$ [M + H]$^+$ 467, encontrada 467.

Etapa 2: A un recipiente de reacción que contenía el residuo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-hidroxitetrahidrofurano-3-il)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (0,010 g, 0,021 mmol) suspendido en THF (0,5 ml) se le añadió NaH (0,0043 g, 0,11 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, al recipiente de reacción se le añadió yodometano (0,025 ml, 0,40 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 ºC durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con H_2O (2,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5,0 ml). Los extractos orgánicos recogidos se concentraron *al vacío* para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en forma de un residuo en bruto. EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O_2$ [M + H]$^+$ 495, encontrada 495.

Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 2) y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-hidroxi-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{26}H_{34}ClN_7O_3$ [M + H]$^+$ 528, encontrada 528.

Etapa 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 3) y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-hidroxi-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA, racémica). EM IEN calc. para $C_{27}H_{32}ClN_7O_4$ [M + H]$^+$ 554, encontrada 554. RMN ^{1}H (500 MHz, d6-dmso): δ 12,87 (s, 1 H); 8,96 (s, 1 H); 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 4,35 (s, 1 H); 4,20 (s, 1 H); 4,03 (dd, J = 9,9, 6,1 Hz, 2 H); 3,82-3,84 (m, 1 H); 3,69-3,72 (m, 3 H); 3,63-3,65 (m, 2 H); 3,07 (s, 3 H); 1,36 (d, J = 12,6 Hz, 2 H); 0,93-1,03 (m, 2 H); 0,67 (d, J = 6,5 Hz, 3 H); 0,54-0,61 (m, 5 H); 0,38-0,43 (m, 2 H).

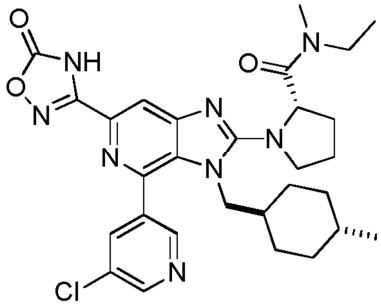
Ejemplo 3.96 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 1), partiendo de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo

preparativo 3.1) y 2-etinilpirrolidina, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etinilpirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{26}H_{27}ClN_6$ $[M + H]^+$ 459, encontrada 459. Etapa 2: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 2), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etinilpirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo,
se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etinilpirrolidin-1-il)-N-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{26}H_{36}ClN_7O$ $[M + H]^+$ 492, encontrada 492.
Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 3), y partiendo de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-2-(2-etinilpirrolidin-1-il)-N-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etinilpirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{27}H_{28}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 518, encontrada 518.
Etapa 4: A un recipiente de reacción se le añadieron DMSO (0,4 ml), azida sódica (0,005 g, 0,080 mmol) y yodometano (0,006 ml, 0,085 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 50 ºC durante 12 horas. Después, a la reacción se le añadieron 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etinilpirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (0,020 g, 0,039 mmol), CuI (0,004 g, 0,019 mmol) y DIEA (0,015 ml, 0,086 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y además, se agitó a 50 ºC durante 6 horas. A la reacción se le añadió DMSO (0,6 ml), y la solución se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0:100 a 95:5 de acetonitrilo:agua: modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{28}H_{31}ClN_{10}O_2$ $[M + H]^+$ 575, encontrada 575. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,81 (s, 1 H); 8,85 (s, 1 H); 8,77 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,41 (s, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,79 (s, 1 H); 5,50 (t, J = 7,1 Hz, 1 H); 3,94 (s, 3 H); 3,80-3,86 (m, 3 H); 3,43-3,46 (m, 1 H); 2,37-2,39 (m, 1 H); 2,12-2,18 (m, 2 H); 1,95-2,00 (m, 1 H); 1,28-1,30 (m, 2 H); 0,96-1,03 (m, 2 H); 0,66 (d, J = 6,5 Hz, 4 H); 0,41-0,44 (m, 3 H); 0,30-0,36 (m, 2 H).

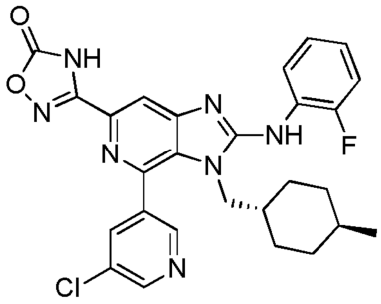
Ejemplo 3.97: (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-N-metilpirrolidina-2-carboxamida



Etapa 1: Se preparó ácido (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 1) usando 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1) y L-prolina. EM IEN calc. para $C_{25}H_{27}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 479, encontrada 479.
Etapa 2: A un recipiente de reacción se le añadió el residuo en bruto de ácido (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico (0,030 g, 0,063 mmol), propilfosfónico anhídrido (0,10 ml, 50 % p/p en DMF), y N-metiletanamina (0,0037 g, 0,063 mmol) suspendida en DMF (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se diluyó con H_2O (2,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *al vacío* para proporcionar (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-N-metilpirrolidina-2-carboxamida en forma de un residuo en bruto. EM IEN calc. para $C_{28}H_{34}ClN_7O$ $[M + H]^+$ 520, encontrada 520.
Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 2), y partiendo de (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-N-metilpirrolidina-2-carboxamida, se preparó (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-N-metilpirrolidina-2-carboxamida. EM IEN calc. para $C_{28}H_{37}ClN_8O_2$ $[M + H]^+$ 553, encontrada 553.
Etapa 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 3), y partiendo de (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-N-metilpirrolidina-2-carboxamida, se preparó (S)-1-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{29}H_{35}ClN_8O_3$ $[M + H]^+$ 579, encontrada 579. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,79 (s, 1H), 8,89 (m, J = 7,9, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 17,4, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,78

(m, 1H), 1,30 (m, *J* = 7,1, 5H), 1,07 (m, *J* = 7,1, 3H), 0,69 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,55 (m, 5H).

Ejemplo 3.98 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

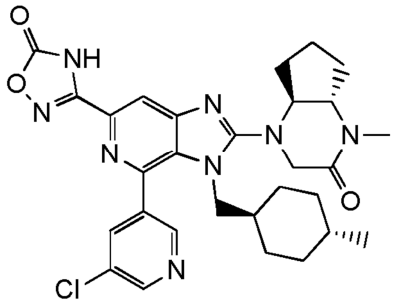


Etapa 1: A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1) (0,010 g, 0,045 mmol), 2-fluoroanilina (0,0050 g, 0,045 mmol), Cs_2CO_3 (0,022 g, 0,067 mmol), cloro[(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0,0050 g, 0,0056 mmol) y dioxano (0,5 ml). El recipiente de reacción se purgó con argón, se cerró herméticamente y se calentó a 75 ºC durante 8 horas con agitación. La reacción se enfrió y se diluyó con dioxano (1,0 ml) y se pasó a través de un filtro de jeringa. El eluyente recogido se concentró *al vacío* para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en forma de un residuo en bruto. EM IEN calc. para $C_{26}H_{24}ClFN_6$ $[M + H]^+$ 475, encontrada 475.

Etapa 2: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 2), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2-fluorofenil)amino)-N-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{26}H_{27}ClFN_7O$ $[M + H]^+$ 508, encontrada 508.

Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.94 (Etapa 3), y partiendo de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-2-((2-fluorofenil)amino)-N-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2-fluorofenil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{27}H_{25}ClFN_7O_2$ $[M + H]^+$ 534, encontrada 534. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,83 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,83 (m, *J* = 20,7, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 1,44 (d, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,71 (m, *J* = 6,5, 7H), 0,54 (m, 2H)

Ejemplo 3.120: (4aS,7aS)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metiloctahidro-2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona



Etapa 1: Se recogió [(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 4,49 mmol) (adquirido de Sigma Aldrich) en acetonitrilo (13 ml). Se añadieron carbonato potásico (932 mg, 6,74 mmol) y cloroacetato de etilo (0,577 ml, 5,39 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 55 ºC durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar N-{(1*S*,2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclopentil}glicinato de etilo.

Etapa 2: Se recogió N-{(1*S*,2*S*)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclopentil}glicinato de etilo (910 mg, 3,18 mmol) en dioxano (16 ml) y se añadió HCl (7,5 ml de 4 M en dioxano, 30,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]glicinato de etilo (sal de HCl) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: Se disolvió N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]glicinato (sal de HCl) (708 mg, 3,18 mmol) en etanol (16 ml) y se añadió trietilamina (4,43 ml, 31,8 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 85 ºC durante 24 horas. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la

suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (4aS,7aS)-octahidro-2H-ciclopenta[*b*]pirazin-2-ona, que se usó sin purificación adicional. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,31 (s, 1H), 3,68 - 3,67 (m, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 2,86 - 2,81 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 5H), 1,49-1,40 (m, 2H).

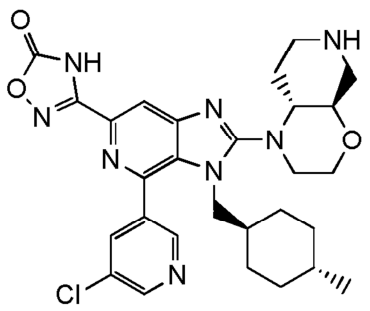
Etapa 4: Un vial se cargó con fluoruro potásico (163 mg, 2,81 mmol), 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, 250 mg, 0,562 mmol), (4aS,7aS)-octahidro-2H-ciclopenta[*b*]pirazin-2-ona (189 mg, 1,349 mmol), DMSO (1730 µl) y DIEA (491 µl, 2,81 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100 ºC durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 % en DCM) proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4aS,7aS)-3-oxooctahidro-1H-ciclopenta[*b*]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{30}ClN_7O$ $[M + H]^+$ 504, encontrada 504.

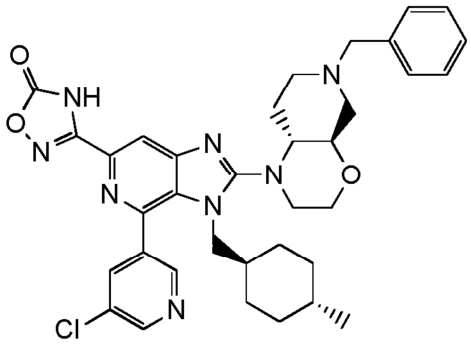
Etapa 5: Se recogió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4aS,7aS)-3-oxooctahidro-1H-ciclopenta[*b*]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (282 mg, 0,559 mmol) en DMF (5595 µl), y se añadieron hidruro sódico (22,38 mg, 0,559 mmol) y yodometano (87 µl, 1,399 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-20 %/DCM) para proporcionar 4-(5-cloropiridin- 3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4aS,7aS)-4-metil-3-oxooctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en forma de una espuma de color pardo. EM IEN calc. para $C_{28}H32ClN_7O$ $[M + H]^+$ 518, encontrada 518.

Etapa 6: Se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4aS,7aS)-4-metil-3-oxooctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida de manera análoga al Ejemplo 3.1, Etapa 2 usando 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4aS,7aS)-4-metil-3-oxooctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (185 mg, 0,357 mmol) como material de partida. EM IEN calc. para $C_{28}H_{35}ClN_8O_2$ $[M + H]^+$ 551, encontrada 551.

Etapa 7: Se preparó (4aS,7aS)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metiloctahidro-2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona de manera análoga al Ejemplo 3.1, Etapa 3 usando 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]- 2-[(4aS,7aS)-4-metil-3-oxooctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (197 mg, 0,357 mmol) como material de partida y metanol al 0-20 % en DCM como eluyente para la cromatografía. EM IEN calc. para $C_{29}H_{33}ClN_8O_3$ $[M + H]^+$ 577, encontrada 577. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 1H), 3,88 - 3,84 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,31 - 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 3H), 1,25 - 1,20 (m, 2H), 1,08 - 0,98 (m, 1H), 0,85 - 0,82 (m, 1H), 0,73 - 0,60 (m, 5H), 0,62 - 0,33 (m, 2H).

Ejemplos 3.127 y 3.128: 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4a*R*,8a*R*)-octahidro- 1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{2-[(4a*R*,8a*R*)-6-benciloctahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

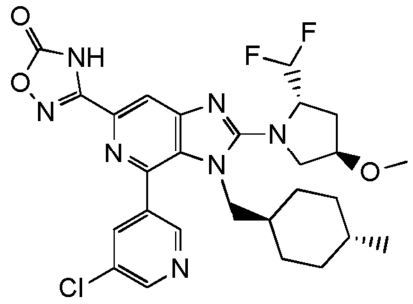




Al (4a*R*,8a*R*)-1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro- 1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de bencilo (Ejemplo 3.126, preparado de manera análoga al Ejemplo 3.1, partiendo de Ejemplo preparativo 3.1 y Ejemplo preparativo 3.2, 58,7 mg, 0,08 mmol) disuelto en DCM (3,2 ml) a 0 ºC en una atmósfera de argón se le añadió yodotrimetilsilano (60 µl, 0,42 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron isopropanol (1,5 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 3 ml) y la reacción bifásica se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18) de fase inversa activada por masa (acetonitrilo:agua:modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]- 2-[(4a*R*,8a*R*)-octahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-

1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en forma de una sal TFA. EM IEN calc. para $C_{28}H_{33}ClN_8O3$ $[M + H]^+$ 565, encontrada 565. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 3H), 3,72 - 3,57 (m, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,10 - 2,92 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,06 (s, 1H), 0,81 (s, 1H), 0,76 - 0,67 (m, 6H), 0,53 (s, 1H), 0,48 - 0,31 (m, 3H). También se aisló 3-{2-[(4a*R*,8a*R*)-6-benciloctahidro-1H-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona EM IEN calc. para $C_{35}H_3gClN_3O_3$ $[M + H]^+$ 655, encontrada 655.

Ejemplo 3.141 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



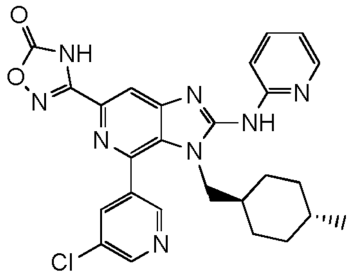
Etapa 1: A un vial se le añadieron ((2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-il)metanol, HCl (0,303 g, 1,81 mmol), 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1) (0,805 g, 1,810 mmol), fluoruro potásico (0,210 g, 3,62 mmol), DMSO (4 ml) y DIEA (0,948 ml, 5,43 mmol). El vial de reacción se tapó y se calentó a 100 ºC durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 495, encontrada 495.

Etapa 2: Una solución de cloruro de oxalilo (0,160 ml, 1,826 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -78 ºC, y se añadió lentamente una solución de DMSO (0,259 ml, 3,65 mmol) en diclorometano (2,5 ml). La reacción se calentó a -60 ºC. Después de 10 min de agitación, se añadió lentamente una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (452 mg, 0,913 mmol) en diclorometano (5 ml). La reacción se agitó durante 30 min a -40 ºC. Después se añadió trietilamina (0,764 ml, 5,48 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml). La capa de diclorometano se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano para dar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-formil-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{26}H_{29}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 493, encontrada 493.

Etapa 3: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-formil-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (360 mg, 0,730 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota deoxofluor (0,296 ml, 1,606 mmol) a -60 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso al 5 % (30 ml) a 0 ºC. La capa de diclorometano se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo se usó en la siguiente etapa. EM IEN calc. para $C_{26}H_{29}ClF_2N_6O$ $[M + H]^+$ 515, encontrada 515.

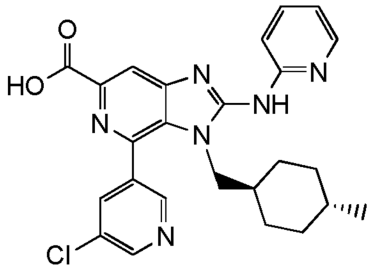
Etapas 4 y 5: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 3.1 (Etapa 2 y Etapa 3), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, sal TFA. EM IEN calc. para $C_{27}H_{30}ClF_2N_7O_3$ $[M + H]^+$ 574, encontrada 574. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,97 (s, 1 H); 8,79 (s, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 6,17 (t, J = 56,1 Hz, 1 H); 4,85 (s a, 1 H); 4,08 (s, 1 H); 3,79-3,85 (m, 3 H); 3,52-3,60 (m, 1H); 3,21 (s, 3 H); 2,31 (dd, J = 13,8, 7,6 Hz, 1 H); 2,00-2,06 (m, 1 H); 1,36 (s a, 3 H); 1,02 (s a, 3 H); 0,86 (d, J = 12,5 Hz, 1 H); 0,67 (d, J = 6,5 Hz, 3 H); 0,39-0,67 (m, 4 H).

Ejemplo 3.172 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



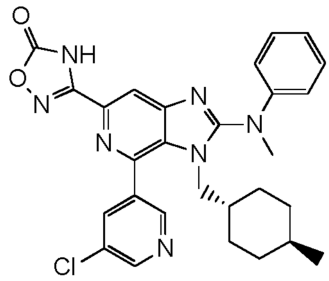
Etapa 1: A una solución de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1) (0,5 g, 1,128 mmol) en tolueno (5 ml) en un tubo de pyrex, se le añadieron 2-aminopiridina (0,127 g, 1,35 mmol) y BINAP (35 mg, 0,056 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0,056 mmol) y *terc*-butóxido potásico (0,189 g, 1,69 mmol) y el tubo se tapó y se calentó a 100 ºC durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida, El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 40 %/éter de petróleo como eluyente para dar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{25}H_{24}ClN_7$ $[M+H]^+$ 458, encontrada 458.
Etapas 2 y 3: Usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 3.1 (Etapas 2 y 3), se convirtió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,11 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,26-1,04 (m, 4H), 0,97-0,84 (m, 2H), 0,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,71-0,55 (m, 2H). EM ES/APCI calc. para $C_{26}H_{25}ClN_8O_2$ $[M+H]^+$ 517, encontrada 517.

Ejemplo 3.173 ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico



Se puso 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 3.172, Etapa 1) (60 mg, 0,131 mmol) en un tubo de pyrex y se añadió HCl conc. (2 ml). El tubo se tapó y se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por HPLC prep. de fase inversa (Kromasil C18, agua/acetonitrilo + TFA al 0,1 %) para dar ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (sal TFA). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,20 - 1,09 (m, 2H), 0,94 - 0,80 (m, 4H), 0,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,62 - 0,56 (m, 2H). EM ES/APCI calc. para $C_{25}H_{25}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ 477, encontrada 477.

Ejemplo 3.174 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

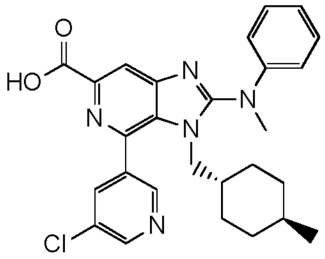


Etapa 1: A una solución de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, 500 mg, 1,35 mmol) en tolueno (5 ml), se le añadieron anilina (0,13 ml, 1,48 mmol) y cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (precatalizador BrettPhos, 107 mg, 0,135 mmol), y la reacción se desoxigenó mediante el purgado con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió *terc*-butóxido sódico (194 mg, 2,02 mmol) en THF (2 ml) y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. El matraz de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) seguido de una solución saturada de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 30 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(fenilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{26}H_{25}ClN_6$ $[M+H]^+$ 457, encontrada 457.

Etapa 2: Se añadió DMF (4 ml) a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(fenilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,438 mmol), seguido de yoduro de metilo (68 mg, 0,481 mmol) y carbonato potásico(121 mg, 0,877 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 60 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{27}H_{27}ClN_6$ $[M+H]^+$ 471, encontrada 471.

Etapa 3 y 4: Usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 3.1 (Etapas 2 y 3), se convirtió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM ES/APCI calc. para $C_{28}H_{28}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$ 530, encontrada 530. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,95 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 8,40 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,35 (s a, 3H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,02-0,97 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,59-0,53 (m, 4H).

Ejemplo 3.175 ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

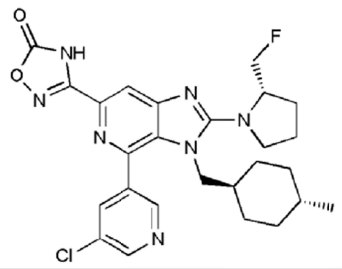
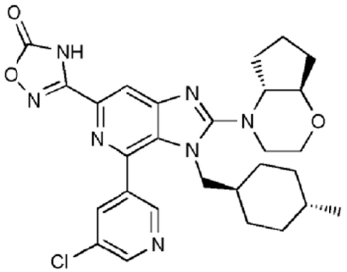
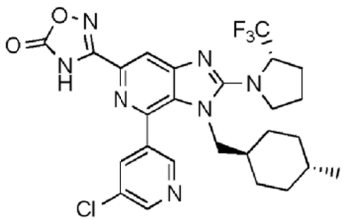


A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 3.174 etapa 2, 160 mg, 0,339 mmol) en metanol (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió una solución al 30 % de hidróxido sódico (4 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con la adición de una solución 1,5 M de HCl. La solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Kromasil C18, agua/acetonitrilo + modificador TFA al 0,1 %) para proporcionar ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (sal TFA). EM ES/APCI calc. para $C_{27}H_{28}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 490, encontrada 490. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,79 (s a, 1H), 8,78 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,96-6,87 (m, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,46-1,42

(m, 2H), 1,26-1,01 (m, 4H), 0,86-0,84 (m, 3H), 0,73-0,71 (m, 4H).

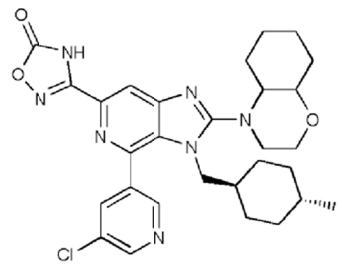
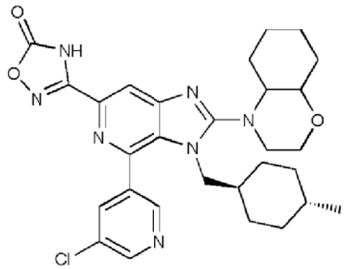
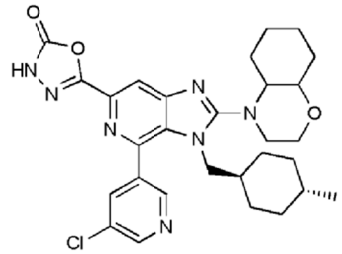
Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon como se ha descrito anteriormente o usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente. En algunos casos, los enantiómeros o diastereómeros se separaron por cromatografía en columnas quirales usando técnicas convencionales. Las aminas usadas para desplazar el bromuro del Ejemplo preparativo 3.1 se describen anteriormente, están disponibles comercialmente, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar usando métodos fácilmente disponibles en la bibliografía.

Tabla 3

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Obsv.
3.1	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		526	526
3.2	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-y 1)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		550	550
3.3	1		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-((S)- 2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		562	562

3.4	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4 (4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		550	550
3.5	4		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		564	564
3.6	4		5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4 (4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (racémica)	TFA	550	550

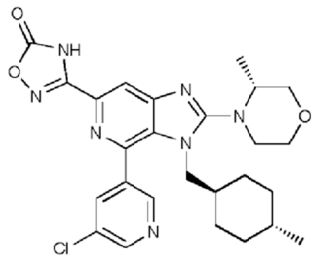
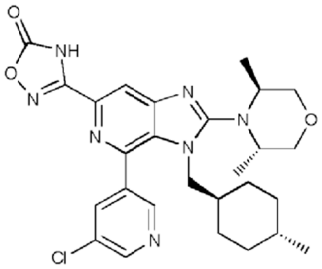
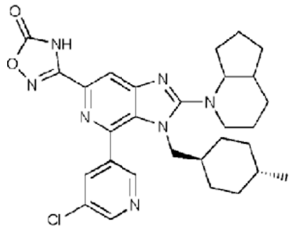
3.7	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin- 1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	566	566
3.8	4		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	TFA	526	526
3.9	59		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		550	550

3.10	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		564	564
3.11	17		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		564	564
3.12	7		5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (racémica)	TFA	564	564

3.13	2		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin- 1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	TFA	566	566
3.14	164		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-y 1)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		550	550
3.15	2		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona		550	550

3.16	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	538	538
3.18	62		5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (enantiómero 1)	564	564
3.19	4		5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (enantiómero 2)	564	564

3.20	7		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfol in-4-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	TFA	538	538
3.21	2		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)- 2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona	TFA	562	562
3.22	1		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin -4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	546	546

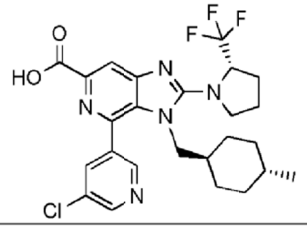
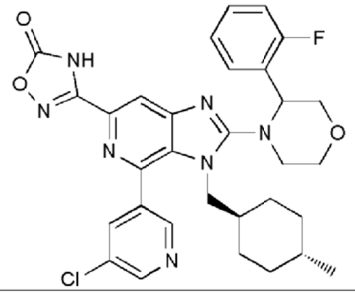
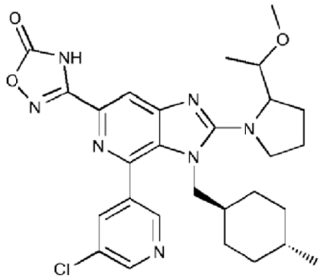
3.23	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)- 3-metilmorfolin -4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	524	524
3.24	157		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfol in-4-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	538	538
3.26	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (mezcla de estereoisómeros)		548	548

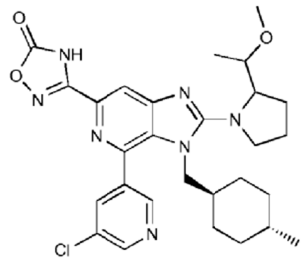
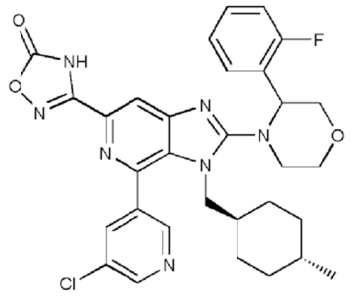
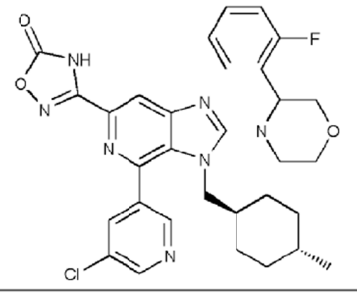
3.27	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	548		548
3.28	63		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	548		548
3.29	58		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 3)	548		548

3.30	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 4)		548	548
3.31	32		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-[6-(trifluorometil)-2-azabiciclo[3.1.0] hex-2-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	574	574
3.32	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-etilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	538	538

3.33	43		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-oxa- 5-azabiciclo[4.1.0] hept-5-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	522	522
3.34	156		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 1)	TFA	538	538
3.35	16		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metil-1,4-oxazepan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	538	538

3.36	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	536	536
3.37	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	522	522
3.38	20		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol- 5(4H)-ona (diastereoisómero 2)	TFA	538	538

3.39	1		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)- 2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	522	522
3.40	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		604	604
3.41	961		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-metoxietil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	TFA	552	552

3.42	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-metoxietil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	TFA	552	552
3.43	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		604	604
3.44	8		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		604	604

3.45	9		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	522	522
3.46	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	534	534
3.47	3		3-{2-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	550	550

3.48	8		3-[2-(5-azaespiro[3.4]oct-5-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	534	534
3.49	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	564	564
3.50	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	576	576

3.51	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R)- 2-metilpiperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	522	522
3.52	6		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	524	524
3.53	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	576	576

3.54	80		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	576	576
3.55	2		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c] piridina-6-carboxílico	TFA	510	510
3.56	3		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	486	486

3.57	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(trans- 2-metil-5-fenilmorfolin -4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	600	600
3.58	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	538	538
3.59	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(trans- 2-metil-5-fenilmorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	600	600

3.60	16		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(trans- 2-metil-5-fenilmorfolin -4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	600	600
3.61	29		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-4H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	552	552
3.62	54		1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N-dimetil-D-prolinamida	TFA	565	565

3.63	35		1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil- N-metil-D-prolinamida	TFA	579	579
3.64	17		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(3-etil-5-metilisoxazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	603	603
3.65	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(1-metiletoxi)metil]pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	566	566

3.66	7		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(trifluorometoxi)metil]pirrolidin-1-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	592	592
3.67	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R)- 2-metilpirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	508	508
3.68	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	538	538

3.69	47		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(1-metiletoxi)metil]pirrolidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	566	566
3.70	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(difluorometil)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	544	544
3.72	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(trans-2,3-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	538	538

3.73	6		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(7-oxa-1-azaespiro[4,4]non-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	550	550
3.74	3		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(8-oxa- 1-azaespiro[4,5]dec-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	564	564
3.75	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(trans-2,3-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	538	538

3.76	25		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(trans-2,3-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	538	538
3.77	10		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1 (5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	564	564
3.78	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	561	561

3.79	1.2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	575	575
3.80	21		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	575	575
3.81	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)- 2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	577	577

3.82	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metilisoxazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	575	575
3.83	11		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	589	589
3.84	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	576	576

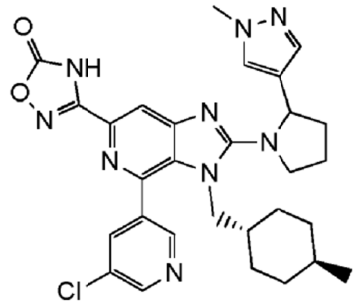
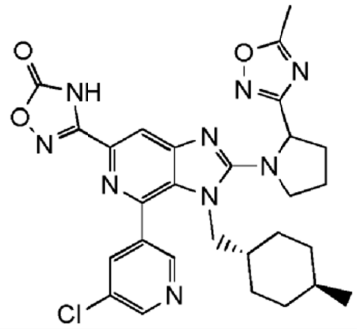
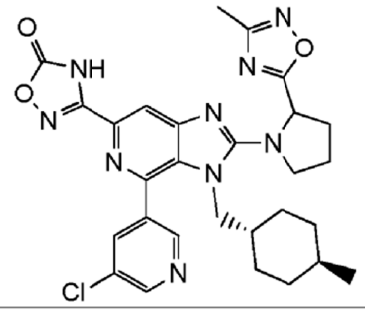
3.85	144		1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-D-prolinamida	TFA	565	565
3.86	11		(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona	TFA	551	551
3.87	3		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R)-5-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	552	552

3.88	8		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	572	572
3.89	9		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1] hept-7-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	550	550
3.90	<1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	566	566

3.91	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(1 -metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	552	552
3.92	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		556	556
3.93	353		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		556	556

3.94	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil (2,2,2-trifluoroetil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	536	536
3.95	26		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il) (metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	554	554
3.96	13		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	575	575

3.97	7		1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil- N-metil-L-prolinamida	TFA	579	579
3.98	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		534	534
3.99	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin- 1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	588	588

3.100	7		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	574	574
3.101	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(5-metil-1,2,4-oxad iazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	576	576
3.102	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		576	576

3.103	116		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		576	576
3.104	19		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(6-oxa- 1-azaespiro[3,3]hept-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	522	522
3.105	9		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	540	540

3.106	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	591
3.107	41		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	512
3.108	11		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etil(2-metoxietil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	526

3.109	14		1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N-dimetil-L-prolinamida	TFA	565	565
3.110	9		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxietil)(propil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	540	540
3.111	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(1-piridin-2-iletil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	545	545

3.112	50		1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-L-prolinamida	TFA	565	565
3.113	2		3-{2-[(2S,5S)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	582	582
3.114	16		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[c/s-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		552	552

3.115	9		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[trans-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	552	552
3.116	5		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[trans-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	552	552
3.117	18		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[trans-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	552	552

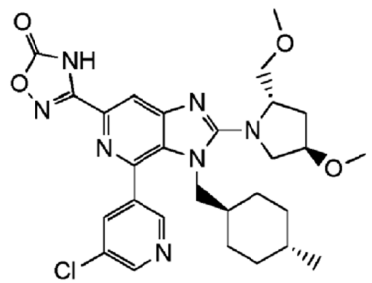
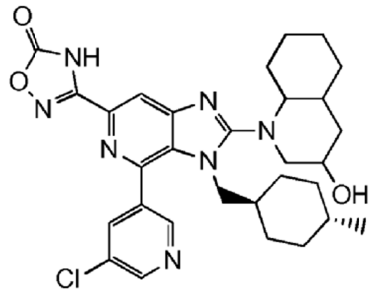
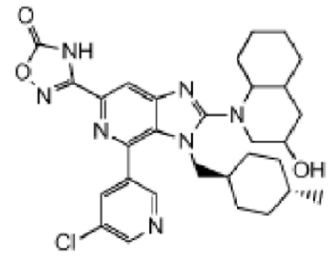
3.118	13		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[cis-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	552	552
3.119	31		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[cis-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	552	552
3.120	32		(4aS,7aS)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il]-1-metiloctahidro -2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona	577	577

3.121	9		4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-etil-1-metilpiperazin-2-ona (racémica)	565	565
3.122	6		4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-etil-1-metilpiperazin-2-ona (enantiómero 1)	565	565
3.123	25		4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo- 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-etil-1-metilpiperazin-2-ona (enantiómero 2)	565	565

3.124	29		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1 (5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	564		564
3.125	8		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1 (5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	564		564
3.126	250		(4a*R*,8a*R*)-1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il]octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de bencilo	699		699

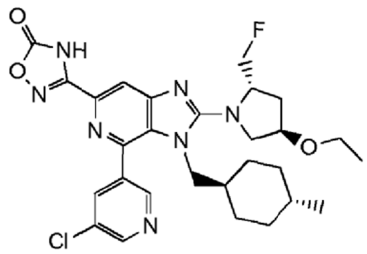
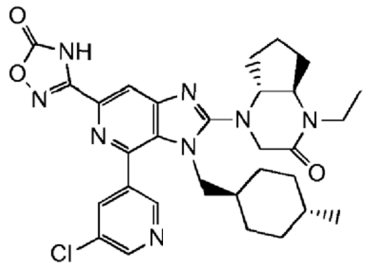
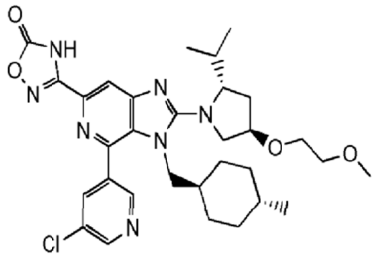
3.127	512		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4a*R*, 8a*R*)-octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	565	565
3.128	129		3-{2-[(4a*R*,8a*R*)-6-benciloctahidro -1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]- 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	655	655
3.129	14		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1] hept-7-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	536	536

3.130	14		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1] hept-7-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	550		550
3.131	9		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1] hept-7-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	550		550
3.132	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S,4S)-4-hidroxi-4-metil-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	566		566

3.133	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	568	568
3.134	28		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxioctahidroquinolin-1 (2H)-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	TFA	578	578
3.135	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxioctahidroquinolin-1 (2H)-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	TFA	578	578

3.136	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxioctahidroquinolin-1 (2H)-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 3)	TFA	578	578
3.137	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxioctahidroquinolin-1(2H)-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 4)	TFA	578	578
3.138	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	594	594

3.139	10		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	594	594
3.140	9		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metiltiomorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	540	540
3.141	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo [4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	574	574

3.142	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-etoxi-2-(fluorometil)pirrolidin- 1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	570	570
3.143	4		(4a*R*,7a*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il]-1-etiloctahidro-2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona	TFA	591	591
3.144	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-(2-metoxietoxi)-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	610	610

3.145	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-5,5-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	586	586
3.146	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]- 2-[(trans)-3-metilhexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica; diastereómero principal)	TFA	564	564
3.147	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,3*R*)-3-etil-2-metilmorfolin -4-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		552	552

3.148	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6,6-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	586	586
3.149	130		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6,6-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	586	586
3.150	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)- 3-piridin-2-ilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	587	587

3.151	21		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	566	566
3.152	18		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	580	580
3.153	63		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	580	580

3.154	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidro-4*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-4-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	552	552
3.155	131		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidro-4*H*-furo[3,4-*b*][1,4]oxazin-4-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (enantiómero 2)	552	552
3.156	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6-fluorohexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	568	568

3.157	113		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6-fluorohexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	568		568
3.158	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6-fluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona(estereoisómero 3)	568		568
3.159	48		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6-fluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 4)	568		568

3.160	80		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazepin-5 (5a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	564	564
3.161	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazepin-5 (5a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	564	564
3.162	17		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2,2,3-trimetilmorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (racémica)	552	552

3.163	3		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metiloctahidro -4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	578	578
3.164	5		3-[2-(bencilamino)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	530	530
3.165	14		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	512	512

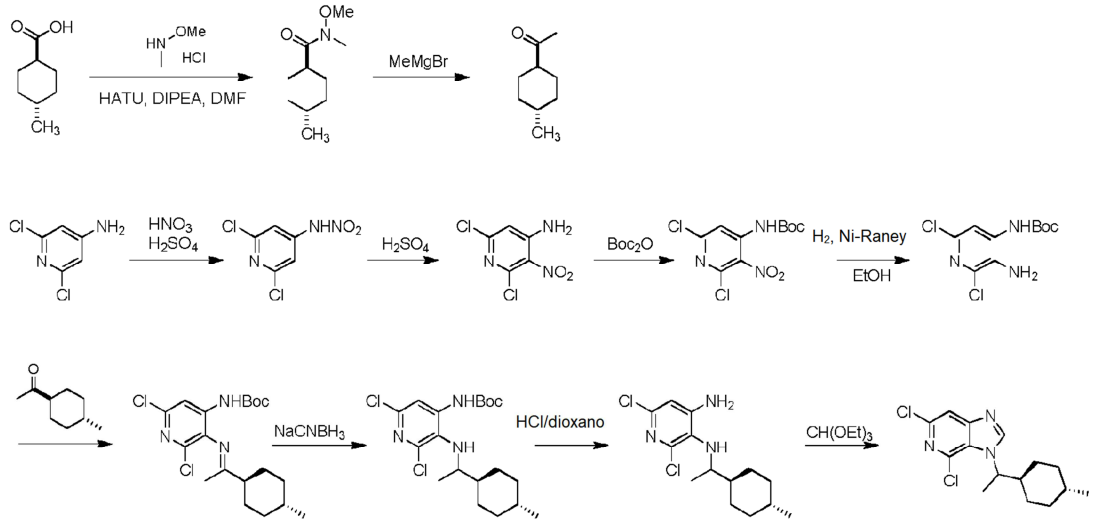
3.166	19		3-{2-[bencil(metil)amino]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	544	544
3.167	8		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	564	564
3.168	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	564	564

3.169	17		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R, 3R)-2,3,6-trimetilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero 1)	552	552
3.170	1		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R, 3R)-2,3,6-trimetilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero 2)	552	552
3.171	42		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-1-metiletil)(metil)amino]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	526	526

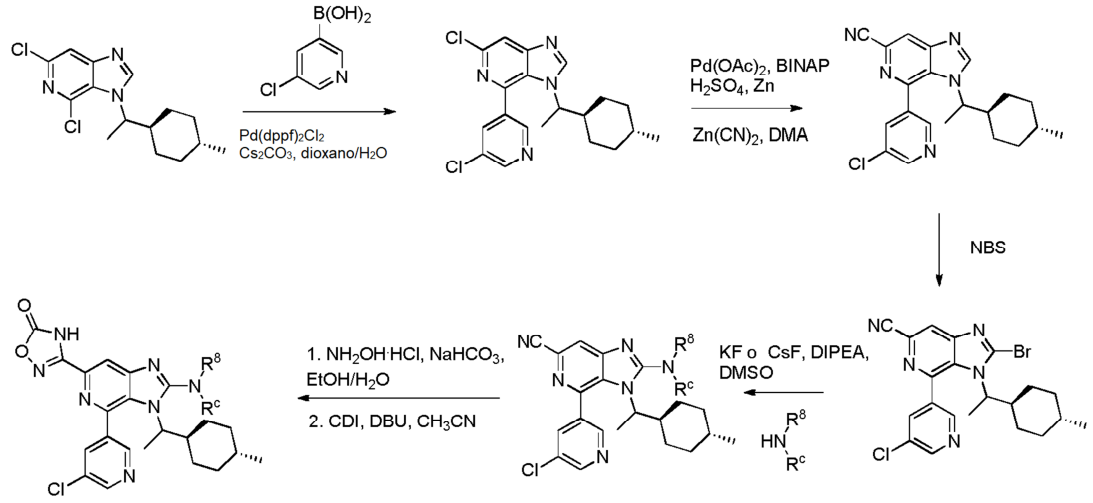
3.172	23		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	517	517
3.173	40		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	477	477
3.174	132		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil (fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	530	530

3.175	86		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	490	490
3.176	18		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]- 2-(fenilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		516	516

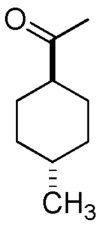
Esquema 5



Esquema 6



Ejemplo preparativo 4.1 1-(*trans*-4-metilciclohexil)etanona

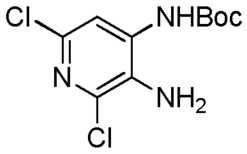


Etapa 1: A una solución de ácido *trans*-4-metilciclohexanocarboxílico (100 g, 0,70 mol) en DMF (1,2 l) se le añadieron HATU (294 g, 0,77 mol) y DIPEA (273 g, 2,1 mol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 0,5 h, la TLC mostró que no quedaba material de partida (éter de petróleo/acetato de etilo= 5:1). Después, se añadió lentamente clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (75,5 g, 0,77 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 5:1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar *trans*-N-metoxi-N,4-dimetilciclohexanocarboxamida en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Se añadió MeMgBr (352 ml, 1,1 mol, 3 mol/l) gota a gota, lentamente a una solución en agitación de

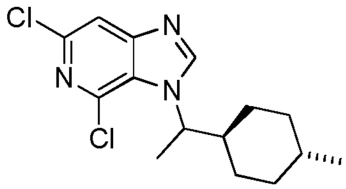
trans-N-metoxi-N,4-dimetilciclohexanocarboxamida (130 g, 0,7 mol) en THF (1,2 l) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró que no quedaba material de partida (éter de petróleo/acetato de etilo= 5:1). La mezcla se enfrió a 0-5 ºC, y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado (0,1 l) y H_2O (2 l). La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(*trans*-4-metilciclohexil)etanona en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,27-2,19 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,35-1,23 (m, 3H), 0,96-0,85 (m, 5H).

Ejemplo preparativo 4.2 (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo



Etapa 1: Se añadió lentamente 2,6-dicloropiridin-4-amina (100 g, 0,617 mol) a H_2SO_4 conc. (415 ml) por porción mientras que se enfriaba con un baño de hielo. La mezcla se enfrió a 0 ºC, y se añadió gota a gota ácido nítrico (250 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en hielo picado y se agitó durante 30 min. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar N-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida en bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
Etapa 2: Se añadió N-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida (205 g en bruto, 0,617 mol) cuidadosamente a H_2SO_4 conc. (800 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h. La TLC (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo picado. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se neutralizó con NaOH y NH_4OH. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El precipitado resultante se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,64 (s, 2H), 6,86 (s, 1H).
Etapa 3: Se disolvieron 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (50 g, 0,24 mol) y $(Boc)_2O$ (78,5 g, 0,36 mol) en tetrahidrofurano (0,4 l). Después, la mezcla se enfrió a - 70 ºC. Se añadió gota a gota NaHMDS en THF (725 ml, 0,725 mol, 1 mol/l) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -70 ºC. La TLC (petróleo/acetato de etilo= 5:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 1,38(s, 9H) Etapa 4: Se añadió (2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (65 g, 0,212 mol) a una mezcla de Ni-Raney (12,5 g) en etanol (1,5 l) en H_2. La mezcla se agitó a 50 ºC durante 3 h. La TLC (petróleo/acetato de etilo= 5:1) mostró que la mayoría del (2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo se había consumido. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,84 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo preparativo 4.3 4,6-dicloro-3-[1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina



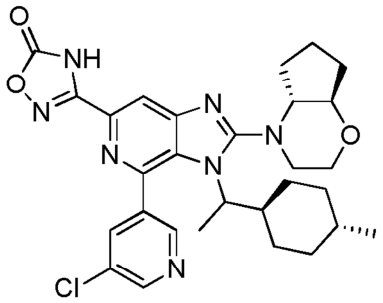
Etapa 1: Se añadió p-TsOH.H_2O (3,4 g, 0,018 mol) a una mezcla de (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (85 g, 0,306 mol) y 1-(*trans*-4-metilciclohexil)etanona (64 g, 0,46 mol) en tolueno (1,3 l). La mezcla se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark durante 14 h. La TLC (petróleo/acetato de etilo = 5:1) mostró que aproximadamente 2/3 de (3-amino-2,6-dicloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo se habían consumido. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo) para dar (2,6-dicloro- 3-((1-(*trans*-4-metilciclohexil)etilideno)amino)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto.
Etapa 2: Se añadió $NaCNBH_3$ (100 g, 1,59 mol) a una mezcla de (2,6-dicloro-3-((1-(*trans*-4-metilciclohexil)etilideno)amino)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (80 g, 0,2 mol) y ácido acético (60 ml) en etanol (1,2 l). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 4 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 8:1) mostró

que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua enfriada con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (2,6-dicloro-3-((1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil)amino)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Se disolvió (2,6-dicloro-3-((1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil)amino)piridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo en bruto (70 g, 0,17 mol) en una solución de HCl en dioxano (550 ml, 4 mol/l). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 12 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 5:1) mostró que la reacción se había completado. Apareció un sólido de color blanco. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con metil terciario butil éter para dar 2,6-dicloro-N^3-(1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil)piridina-3,4-diamina en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 6,63 (s, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,67 (s a, 2H), 1,39 (s a, 1H), 1,25 (s a, 1H), 1,10-0,96 (m, 5H), 0,89-0,81 (m, 5H).

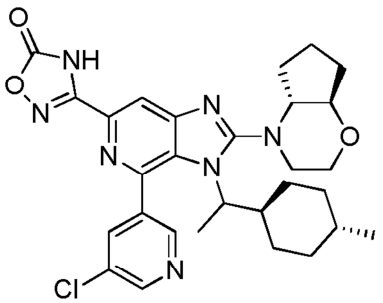
Etapa 4: Una suspensión de 2,6-dicloro-N^3-(1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil)piridina-3,4-diamina (35 g, 0,116 mol) en trietilortoformiato (200 ml, 1,16 mol) se agitó a 100 ºC durante 3 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 3/1) mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo= 10:1) para dar el producto en bruto, que se lavó con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo= 10:1 para proporcionar 4,6-dicloro-3-[1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,85 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 4,98 (s a, 1H), 1,76-1,67 (m, 3H), 1,58-1,56 (m, 4H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 5H). EM IEN calc. para $C_{15}H_{19}Cl_2N_3$ $[M + H]^+$312, encontrada 312.

Ejemplo 4.1 y Ejemplo 4.2 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1R)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*)][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1S)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 1 y diastereoisómero 2)



diastereómero enantiopuro 1

y



diastereómero enantiopuro 2

Etapa 1: Se combinaron 4,6-dicloro-3-[1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina racémica (Ejemplo preparativo 4.3) (5 g, 16 mmol), ácido 5-cloropiridina-3-borónico (2,77 g, 17,61 mmol), carbonato de cesio (15,65 g, 48 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (1,17 g, 1,6 mmol) en un matraz que se había secado al horno y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron dioxano (43 ml) y agua (10,6 ml) y el vial se tapó y se calentó a 90 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina racémica. EM IEN calc. para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4$ $[M + H]^+$ 389, encontrada 389.

Etapa 2: En un matraz enfriado con hielo, secado al horno, se pusieron acetato de paladio (II) (286 mg, 1,27 mmol) y (R)-(+)- 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (793 mg, 1,27 mmol). Se añadió N,N-dimetilacetamida (76 ml) y se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno (rociado). Se añadió ácido sulfúrico (0,068 ml, 1,27 mmol) y se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno (rociado). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a un matraz separado purgado con nitrógeno que contenía 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina racémica (4,96 g, 12,7 mmol), cianuro de zinc (748 mg, 6,37 mmol) y zinc (83 mg, 1,27 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno durante cinco minutos y se cerrado herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico. EM IEN calc. para $C_{21}H_{22}ClN_5$ $[M + H]^+$ 380, encontrada 380.

Etapa 3: Se añadió N-bromosuccinimida (4,07 g, 22,9 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico (4,14 g, 7,63 mmol) agitándose en cloroformo desgasificado (38 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-80 % acetato de etilo/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico.

Después, el material racémico se purificó mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak IB, 21 x 250 mm, metanol al 25 % en CO_2) para proporcionar 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1R)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. Enantiómero que eluyó más rápido 1: EM IEN calc. para $C_{21}H_{21}BrClN_5$ $[M + H]^+$ 458, encontrada 458. Enantiómero que eluyó más lento 2: EM IEN calc. para $C_{21}H_{21}BrClN_5$ $[M + H]^+$ 458, encontrada 458. Como alternativa, El 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico (Etapa 2) se resolvió en sus enantiómeros como se he descrito en el en Ejemplo preparativo 15.1 y se brominó usando las condiciones descritas anteriormente o las condiciones alternativas (hidrogenofosfato disódico y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en THF a 35 ºC, descrito en el Ejemplo 2.1, Etapa 1 y Ejemplo preparativo 3.1, Etapa 3) para proporcionar 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1R)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo.

Etapa 4: A un vial se le añadieron el enantiómero que eluyó en primer lugar 1 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (150 mg, 0,327 mmol), (4a*R*,7a*R*)-octahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (83 mg, 0,654 mmol), fluoruro potásico (95 mg, 1,64 mmol), DMSO (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,286 ml, 1,64 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{28}H_{33}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 505, encontrada 505.

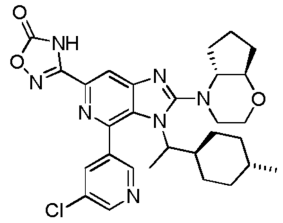
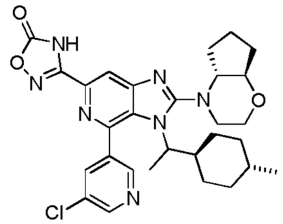
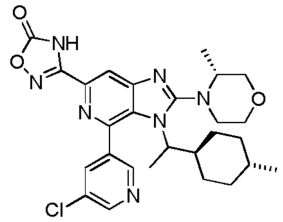
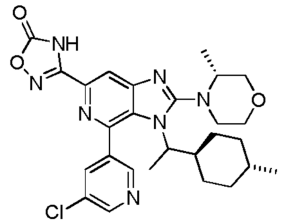
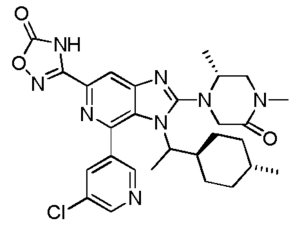
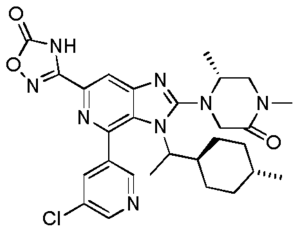
Etapa 5: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (27,2 mg, 0,39 mmol), bicarbonato sódico (49,4 mg, 0,59 mmol) y agua (0,392 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (99 mg, 0,196 mmol), disuelto en etanol (0,915 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*-hidroxi-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{28}H_{36}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 538, encontrada 538.

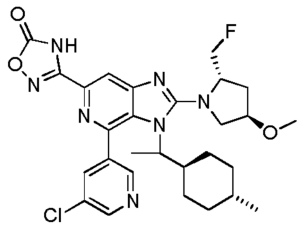
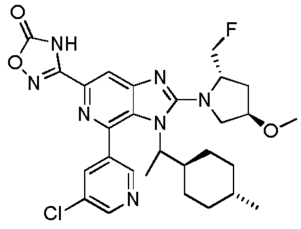
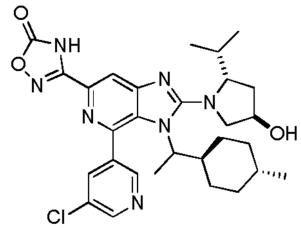
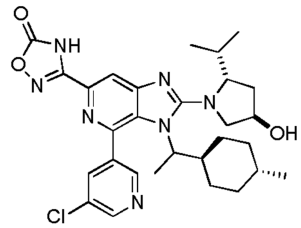
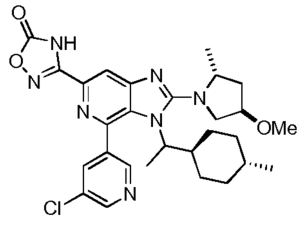
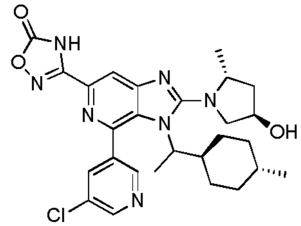
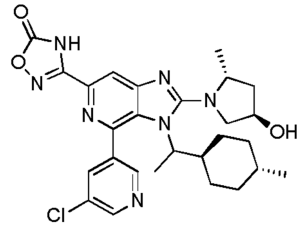
Etapa 6: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*-hidroxi-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (105 mg, 0,195 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (34,8 mg, 0,215 mmol) disuelto en acetonitrilo (1,9 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,117 ml, 0,781 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice metanol al (0-10 %/diclorometano, y después, acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1*R* o *S*)-*1-(trans-4*-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{29}H_{34}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 564, encontrada 564. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,45 (t, *J* = 2,1, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,76 (dd, *J* = 9,8, 11,8, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,45 (c, *J* = 7,8, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,74 (dd, *J* = 9,5, 12,0, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 5H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 0,98 (ancho, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,5, 1H), 0,87 - 0,72 (m, 2H), 0,69 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,55 - 0,40 (m, 1H), 0,35 - 0,20 (m, 1H), 0,18 - 0,10 (m, 1H).

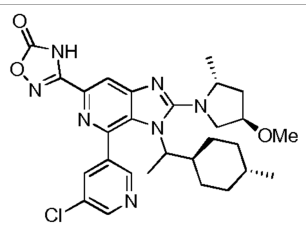
El diastereoisómero 2, 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]- 3-[(1*S* o *R*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, se obtuvo usando la misma química como se ha descrito en las etapas 4 - 6, partiendo del enantiómero 2 que eluyó más lento producido en la etapa 3 anterior. EM IEN calc. para $C_{29}H_{34}ClN_7O_3$ $[M + H]^+$ 564, encontrada 564. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,75 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,30 (t, *J* = 2,0, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,03 - 3,91 (m, 2H), 3,77 (dd, *J* = 9,5, 11,8, 1H), 3,47 (dd, *J* = 9,5, 17,7, 1H), 3,06 (dd, *J* = 8,0, 19,3, 2H), 2,89 (dd, *J* = 9,2, 12,0, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,70 - 1,43 (m, 6H), 1,39 - 1,31 (m 1H), 1,24 - 1,14 (m, 4H), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,5, 1H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,74 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,63 - 0,43 (m, 3H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 4 (distintos del Ejemplo 4.1 y 4.2) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente.

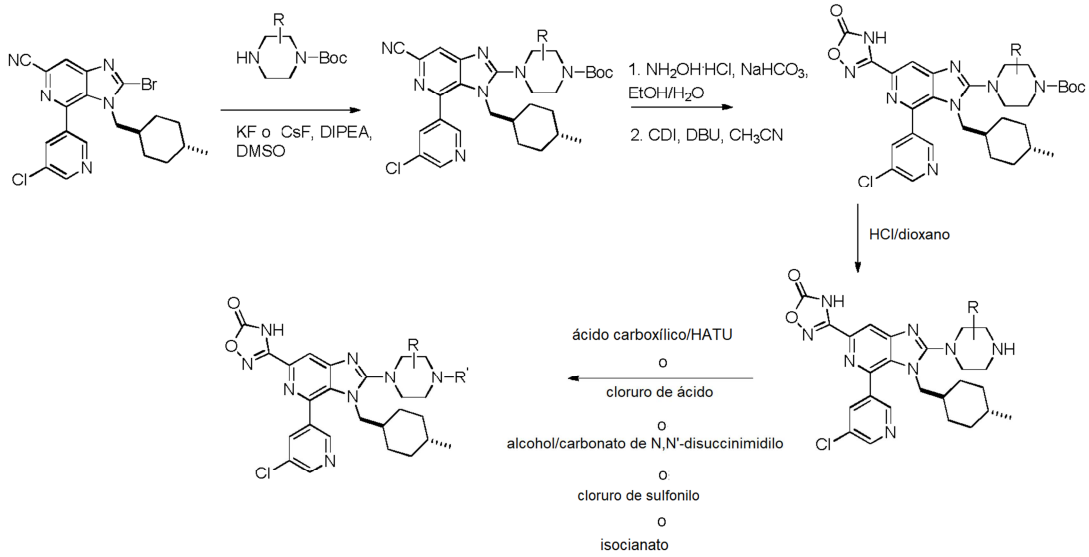
Tabla 4

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
4.1	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1 *R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil) etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 1)	TFA	564	564
4.2	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1 *S* o *R*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil) etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 2)	TFA	564	564
4.3	3		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-(1-(trans-4-metilciclohexil) etil)-2-((R)-3-metilmorfolino)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 1)	TFA	538	538
4.4	1		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-(1-(trans-4-metilciclohexil) etil)-2-((R)-3-metilmorfolino)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 2)	TFA	538	538
4.5	4		(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[1 -(trans-4-metilciclohexil)etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona (diastereoisómero 1)	TFA	565	565
4.6	13		(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[1 -(trans-4-metilciclohexil) etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona (diastereoisómero 2)	TFA	565	565

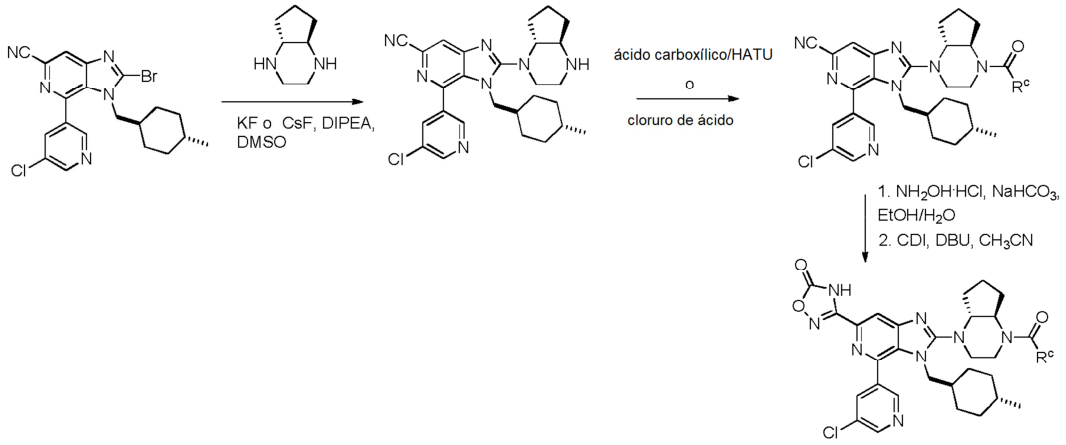
4.7	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S, 4R)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]- 3-[1 -(trans-4-metilciclohexil) etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 1)	TFA	570	570
4.8	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S, 4R)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]- 3-[1 -(trans-4-metilciclohexil) etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 2)	TFA	570	570
4.9	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S, 4R)-4-hidroxi-2-(propan-2-il) pirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 1)	TFA	566	566
4.10	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S, 4R)-4-hidroxi-2-(propan-2-il) pirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereoisómero 2)	TFA	566	566
4.11	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 4R)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans- 4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero 1)	TFA	552	552
4.12	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero 1)	TFA	538	538
4.13	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin- 1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero 2)	TFA	538	538

4.14	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 4R)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans- 4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (diastereómero 2)	TFA	552	552

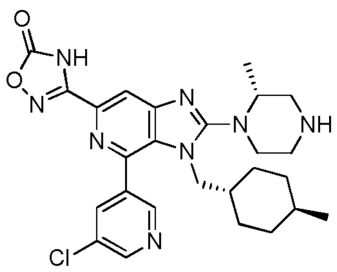
Esquema 7



Esquema 8



Ejemplo preparativo 5.1 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-2-((R)-2-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



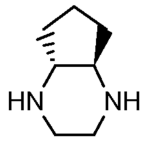
Etapa 1: A un vial para microondas se le añadieron 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (adquirido de Astatech) (180 mg, 0,899 mmol), 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (200 mg, 0,450 mmol, Ejemplo preparativo 3.1), fluoruro potásico (78 mg, 1,349 mmol), DMSO (1 ml) y DIEA (0,236 ml, 1,349 mmol). La reacción vial se tapó y se calentó a 100 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano para dar 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. EM IEN calc. para $C_{36}H_{33}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 564, encontrada 564.

Etapa 2: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5), y partiendo de 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo, se preparó 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(N'-hidroxicarbamimidoil)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo. EM IEN calc. para $C_{30}H_{41}ClN_8O_3$ $[M + H]^+$ 597, encontrada 597.

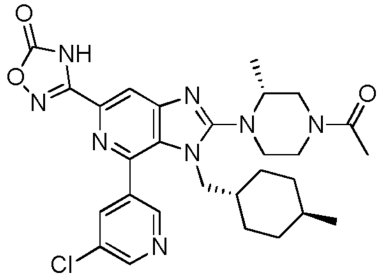
Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 6), y partiendo de 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(N'-hidroxicarbamimidoil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo, se preparó 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo. EM IEN calc. para $C_{31}H_{39}ClN_8O_4$ $[M + H]^+$ 623, encontrada 623.

Etapa 4: Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 1,0 ml, 4,0 mmol) a una solución en agitación de 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (164 mg, 0,263 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-2-((*R*)-2-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal de HCl). EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_8O_2$ $[M + H]^+$ 523, encontrada 523.

Ejemplo Preparativo 5.2: (4a*R*,7a*R*)-octahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]pirazina



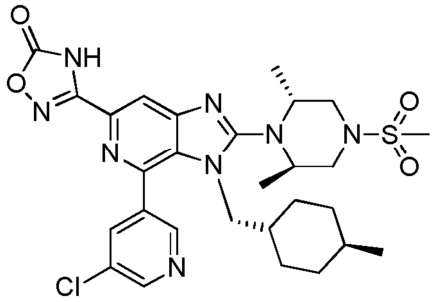
A una solución enfriada (0 ºC) de (4a*R*,7a*R*)-octahidro-2H-ciclopenta[*b*]pirazin-2-ona (preparado de manera análoga al Ejemplo 3.120, Etapas 1-3) (570 mg, 4,07 mmol) en THF (27 ml) se le añadió gota a gota LAH (4,07 ml de una solución 2,0 M en THF, 8,14 mmol) durante 5 minutos. Después de que la adición se completara, la mezcla se tapó con un condensador de reflujo y se calentó a 65 ºC durante 14 horas. Después, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de sulfato sódico decahidrato (1,3 g). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se evaporó a presión reducida y se secó *al vacío* para dar (4a*R*,7a*R*)-octahidro-1H-ciclopenta[*b*]pirazina. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 4H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,22 - 1,12 (m, 2H). Ejemplo 5.1 3-(2-((R)-4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Se añadieron ácido acético (6,73 mg, 0,112 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (29,0 mg, 0,224 mmol) y HATU (42,6 mg, 0,112 mmol) a una solución en agitación, enfriada a 0 ºC de 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-2-((*R*)-2-metilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal de HCl, 31,3 mg, 0,056 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %, para dar 3-(2-((R)-4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, sal TFA. EM IEN calc. para $C_{28}H_{33}ClN_8O3$ $[M + H]^+$ 565, encontrada 565. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s a, 1 H), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1

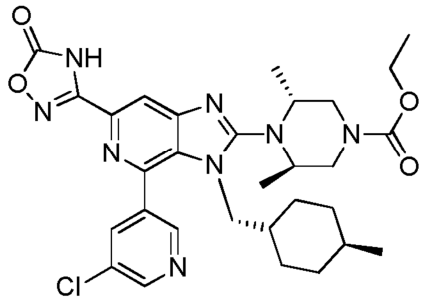
H), 8,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 4,00-3,57 (m, 5 H), 3,53-3,16 (m, 4 H), 2,05 (d, *J* = 22,2 Hz, 3 H), 1,38-1,32 (m, 2 H), 1,20-1,12 (m, 3 H), 1,04-0,87 (m, 2 H), 0,67-0,50 (m, 7 H), 0,44-0,33 (m, 2 H).

Ejemplo 5.5 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



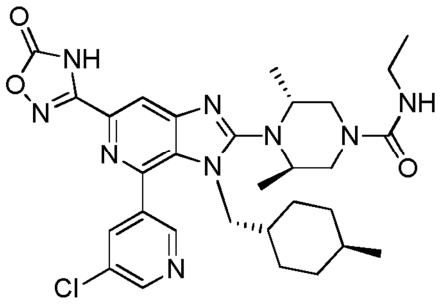
A un recipiente de reacción se le añadió 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (preparada de la misma manera como el Ejemplo preparativo 5.1, partiendo de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, Ejemplo preparativo 3.1 y (3*R*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, adquirido de Enamina, 0,025 g, 0,047 mmol) suspendida en DMF (1,0 ml). Después a la reacción se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,011 g, 0,093 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0:100 a 95:5 de acetonitrilo:agua: modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, sal TFA. EM IEN calc. para $C_{28}H_{35}ClN_8O_4S$ [M + H]$^+$ 615, encontrada 615. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 1,05 (m, 8H), 0,80 (m, 1 H), 0,75 (m, *J* = 6,5, 8H), 0,50 (m, 1H), 0,33 (m, 2H).

Ejemplo 5.6 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-etilo



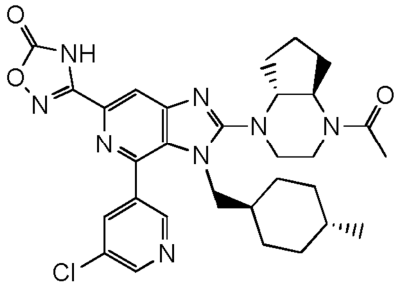
A un recipiente de reacción se le añadieron etanol (0,009 g, 0,195 mmol), DMSO (0,14 ml), DIEA (0,065 ml, 0,37 mmol) y carbonato de *N,N*'-disuccinimidilo (0,047 g, 0,18 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, a la reacción se le añadió 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (preparada de la misma manera como el Ejemplo preparativo 5.1, partiendo de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, Ejemplo preparativo 3.1 y (3*R*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, adquirido de Enamina; 0,015 g, 0,028 mmol) y DMSO (0,14 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se pasó a través de un filtro de jeringa, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0:100 a 95:5 de acetonitrilo:agua: modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar 4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-etilo, sal TFA. EM IEN calc. para $C_{30}H_{37}ClN_8O4$ [M + H]$^+$ 609, encontrada 609. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12,89 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 3,84-3,89 (m, 2 H), 3,71 (s, 4 H), 3,60-3,63 (m, 2 H), 1,37 (dd, *J* = 28,9, 12,7 Hz, 2 H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,99-1,05 (m, 7 H), 0,80-0,90 (m, 1 H), 0,65-0,72 (m, 6 H), 0,52 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 0,36 (m, 2 H).

Ejemplo 5.7 (3*R*,5*R*)-4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida



A un recipiente de reacción se le añadió 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (preparada de la misma manera como el Ejemplo preparativo 5.1, partiendo de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, Ejemplo preparativo 3.1 y (3*R*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, adquirido de Enamina; 0,015 g, 0,028 mmol), DMF (0,5 ml), DIEA (0,009 g, 0,052 mmol) e isocianatoetano (0,0013 ml, 0,026 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DMSO (0,5 ml) y se pasó a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (0:100 a 95:5 de acetonitrilo:agua/modificador de TFA al 0,1 % v/v) para proporcionar (3*R*,5*R*)-4-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-N-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida, sal TFA. EM IEN calc. para $C_{30}H_{38}ClN_9O_3$ $[M + H]^+$ 608, encontrada 608. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,88 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,19 (m, 3H), 1,38 (dd, 2H), 1,01 (m, 11H), 0,83 (m, 1H), 0,67 (m, 7H), 0,53 (m, 1H), 0,36 (m, 2H).

Ejemplo 5.19: 3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: A un vial para microondas se le añadieron (4a*R*,7a*R*)-octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina (Ejemplo preparativo 5.2,295 mg, 2,338 mmol), 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1,800 mg, 1,799 mmol), fluoruro potásico (209 mg, 3,60 mmol), DMSO (8 ml) y DIEA (0,942 ml, 5,40 mmol). La reacción vial se tapó y se calentó a 100 ºC durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4a*R*,7a*R*)-octahidro-1H-ciclopenta[*b*]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en bruto. EM IEN calc. para $C_{27}H_{32}ClN_7$ $[M + H]^+$ 490, encontrada 490.

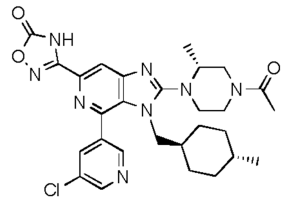
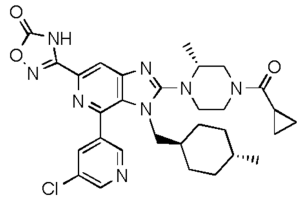
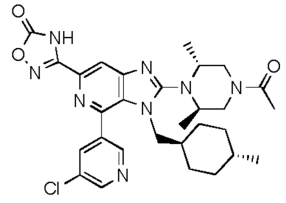
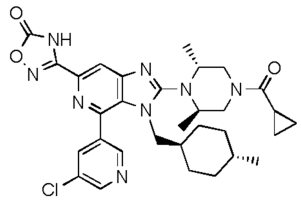
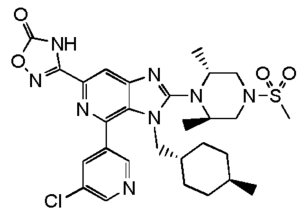
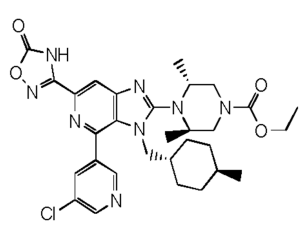
Etapa 2: Se añadieron ácido acético (60,7 mg, 1,01 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (174 mg, 1,348 mmol) y HATU (513 mg, 1,348 mmol) a 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4a*R*,7a*R*)-octahidro-1H-ciclopenta[*b*]pirazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (177 mg, 0,33 mmol) en DMSO (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano para dar 2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro- 1H-ciclopenta[*b*]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para C_2 $gH_{34}ClN_7O$ $[M + H]^+$ 532, encontrada 532.

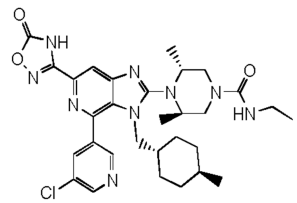
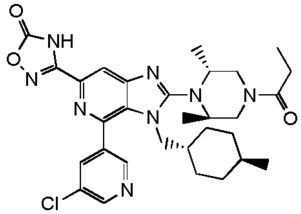
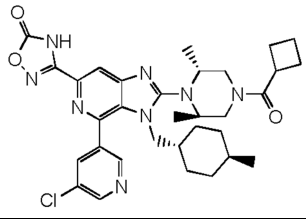
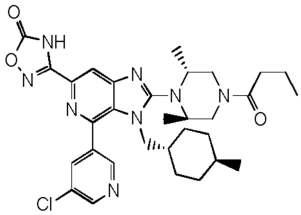
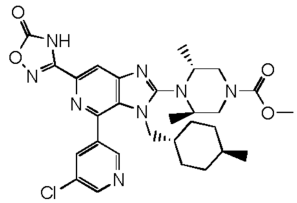
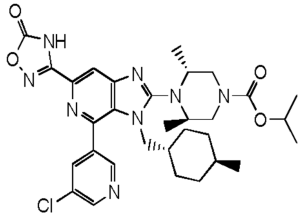
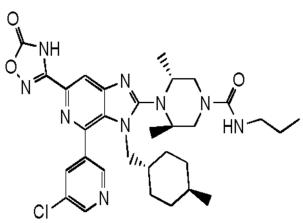
Etapa 3 y 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapas 5 y 6), y partiendo de 2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro-1H-ciclopenta[*b*]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{30}H_{35}ClN_8O_3$ $[M + H]^+$ 591, encontrada 591. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ 12,86 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 14,5, 9,8 Hz, 2H), 3,52-3,61 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,36 (m,

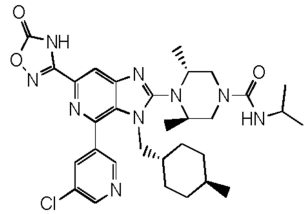
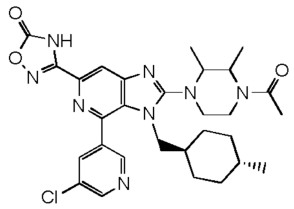
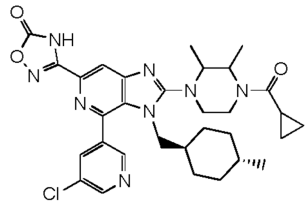
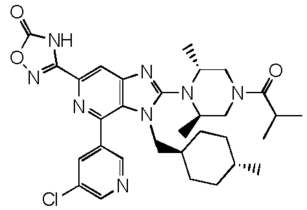
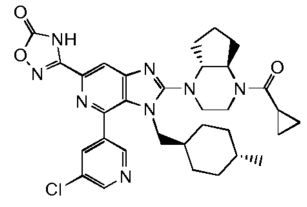
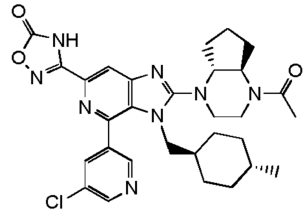
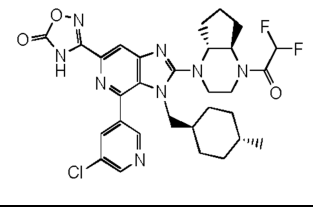
2H); 1,15 (m, 1H), 1,02-1,04 (m, 1H), 0,92-0,94 (m, 1H), 0,66-0,67 (m, 7H), 0,38-0,48 (m, 4H).

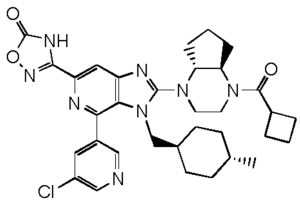
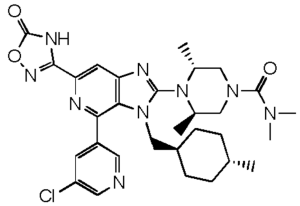
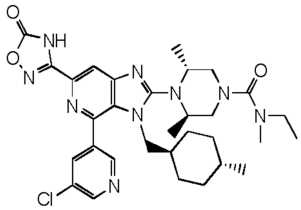
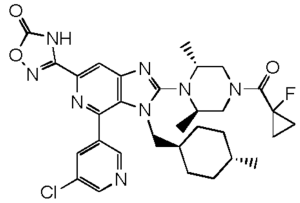
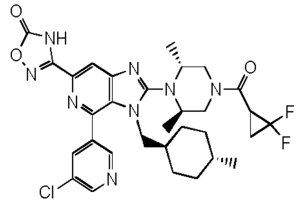
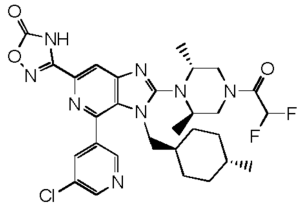
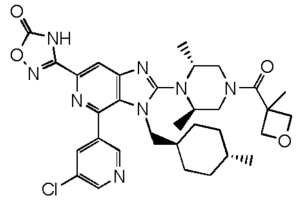
Los siguientes compuestos en la Tabla 5 (distintos de los Ejemplos 5.1, 5.5, 5.6, 5.7 y 5.19) se prepararon usando los procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente.

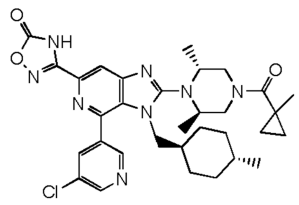
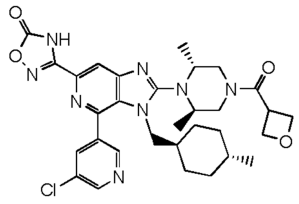
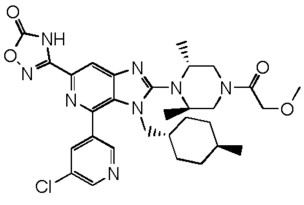
Tabla 5

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
5.1	6		3-{2-[(2R)-4-acetil-2-metilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	565	565
5.2	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R)- 4-(ciclopropilcarbonil)-2-metilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	591	591
5.3	1		3-{2-[(2*R*,6*R*)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	579	579
5.4	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 6R)-4-(ciclopropilcarbonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	605	605
5.5	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R,6R)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	615	615
5.6	2		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol- 3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de etilo	TFA	609	609

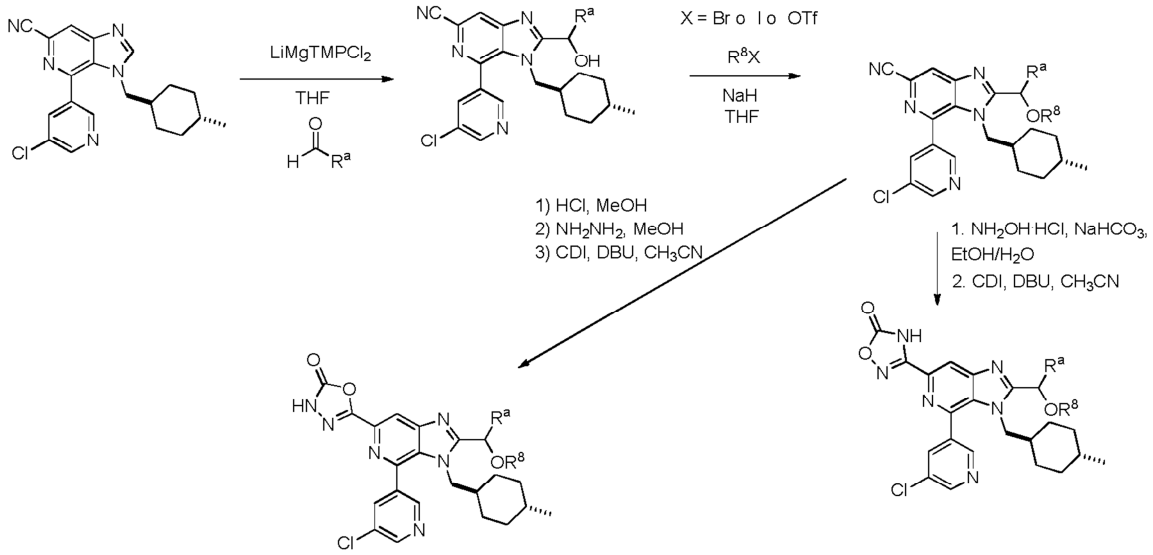
5.7	3		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida	TFA	608	608
5.8	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R,6R)-2,6-dimetil-4-propanoilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	593	593
5.9	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 6R)-4-(ciclobutilcarbonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	619	619
5.10	3		3-{2-[(2*R*,6*R*)-4-butanoil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	607	607
5.11	2		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol- 3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de metilo	TFA	595	595
5.12	3		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol- 3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 1-metiletilo	TFA	623	623
5.13	2		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropirid in-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro- 1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetil-N-propilpiperazina-1-carboxamida	TFA	622	622

5.14	3		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro- 1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetil- N-(1-metiletil)piperazina-1-carboxamida	TFA	622	622
5.15	82		3-{2-(4-acetil-2,3-dimetilpiperazin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	579	579
5.16	68		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[4-(ciclopropilcarbonil)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	605	605
5.17	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 6R)-2,6-dimetil-4-(2-metilpropanoil)piperazin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	607	607
5.18	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(ciclopropilcarbonil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	617	617
5.19	4		3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	591	591
5.20	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(difluoroacetil)octahidro-1H-ciclopenta[b] pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	627	627

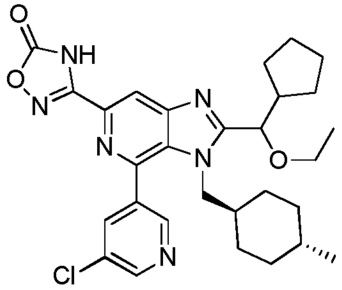
5.21	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(ciclobutilcarbonil)octahidro- 1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	631	631
5.22	1		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro- 1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il]-N,N,3,5-tetrametilpiperazina-1-carboxamida	TFA	608	608
5.23	1		(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropirid in-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro- 1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo [4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N,3,5-trimetilpiperazina-1-carboxamida	TFA	622	622
5.24	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R, 6R)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2,6-dimetilpiperazin-1-il}- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	623	623
5.25	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R, 6R)-4-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-2,6-dimetilpiperazin- 1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	641	641
5.26	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R,6R)-4-(difluoroacetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	615	615
5.27	11		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R, 6R)-2,6-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil] piperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	635	635

5.28	10		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R, 6R)-2,6-dimetil-4-[(1-metilciclopropil)carbonil] piperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		619	619
5.29	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R, 6R)-2,6-dimetil-4-(oxetan-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	621	621
5.30	10		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R,6R)-4-(metoxiacetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		609	609

Esquema 9



Ejemplo 6.1 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo

(producto de la Etapa 2, Ejemplo preparativo 3.1) (500 mg, 1,367 mmol) en THF (13,7 ml) y se enfrió a -78 ºC en un matraz en nitrógeno antes de añadir dicloruro de litio magnesio 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida de litio y magnesio, 1,0 M en THF (3,01 ml, 3,01 mmol). Después de agitar a -78 ºC durante 45 minutos, se añadió ciclopentanocarbaldehído (321 µl, 3,01 mmol) y la reacción se dejó en agitación a -78 ºC durante 30 minutos antes de retirar el baño de refrigeración. Después de calentarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc al 0-65 %) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(ciclopentil(hidroxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{26}H_{30}ClN_5O$ $[M + H]^+$ 464, encontrada 464. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,3, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 9,1, 1H), 4,15 - 3,88 (m, 2H), 2,73 (dd, *J* = 8,0, 16,0, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,76 - 1,54 (m, 6H), 1,50 (d, *J* = 13,3, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 1H), 0,92 - 0,77 (m, 4H), 0,75 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,60 - 0,47 (m, 2H).

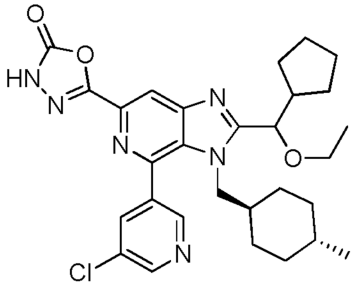
Etapa 2: Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(ciclopentil(hidroxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (240 mg, 0,517 mmol) en THF (5,2 ml) y se enfrió a 0 ºC en un matraz en nitrógeno antes de añadir hidruro sódico (41,4 mg, 1,034 mmol). Tras el cese del desprendimiento de gas, se añadió yodoetano (0,125 µl, 1,552 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc al 0-40 %) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico. Después, el material racémico se purificó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak IC, 21 x 250 mm, 2-Propanol + Dimetil Etil Amina al 0,25 % en CO_2) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((R)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((S)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,75 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,29 (t, *J* = 2,0, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,65 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,59 - 3,34 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,73 - 1,54 (m, 6H), 1,49 (d, *J* = 13,2, 2H), 1,30 - 1,25 (m, 1H), 1,17 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 1,01 - 0,95 (m, 1H), 0,91 - 0,76 (m, 4H), 0,75 (d, *J* = 6,6, 3H), 0,56 - 0,45 (m, 2H). EM IEN calc. para $C_{28}H_{34}ClN_5O$ $[M + H]^+$ 492, encontrada 492.

Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-N'-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida.

Etapa 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 6), y partiendo de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-N'-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1). RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, *J* = 1,7, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,35 - 8,34 (m, 2H), 4,68 (d, *J* = 8,3, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,52 (m, 6H), 1,50 (d, *J* = 11,2, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 3H), 1,16 - 1,08 (m, 1H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,95 - 0,77 (m, 4H), 0,75 (d, *J* = 6,6, 3H), 0,55 - 0,44 (m, 2H). EM IEN calc. para $C_{29}H_{35}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$ 551, encontrada 551.

Se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*S* o *R*)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2, Ejemplo 6.2) en una manera análoga.

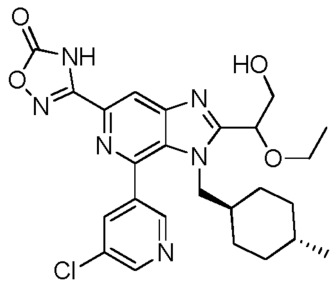
Ejemplo 6.3 5-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.2 (Etapa 1 a Etapa 3), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 5-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (enantiómero 1). RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (d, *J* = 2,1, 2H), 8,30 (t, *J* = 2,1, 1H), 8,26 (s, 1H), 4,69 (d, *J* = 8,2, 1H), 4,03 (d, *J* = 6,8, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,75 - 1,53 (m, 6H), 1,50 (d, *J* = 11,3, 2H), 1,36 - 1,28 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 7,0, 3H), 1,17 - 1,09 (m, 1H), 1,07 - 0,97 (m, 1H), 0,96 - 0,77 (m, 4H), 0,75 (d, *J* = 6,6, 3H), 0,58 - 0,45 (m, 2H).

EM IEN calc. para $C_{29}H_{35}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$ 551, encontrado 551. Se preparó 5-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*S* o *R*)ciclopentil(etoxi)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (enantiómero 2, Ejemplo 6.4) se preparó en una manera análoga.

Ejemplo 6.13 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 6.1 (Etapa 1), y partiendo de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Etapa 2, Ejemplo preparativo 3.1) y {[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}acetaldehído, se preparó 2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo.

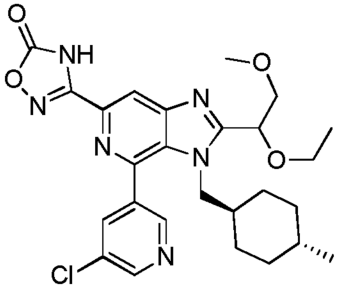
Etapa 2: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 6.1 (Etapa 2), y partiendo de 2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-hidroxietil)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-etoxietil)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo.

Etapa 3: Se disolvió 2-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-etoxietil)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en THF (3,9 ml) y se enfrió a 0 ºC antes de añadir TBAF (1 M en THF, 1,5 ml). Después de agitar a 0 ºC durante 25 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH al 0-10 %) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_24H_{28}ClN_5O2$ $[M + H]^+$ 454, encontrada 454.

Etapa 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-*N*'-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida.

Etapa 5: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 6), y partiendo de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-N'-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{25}H_{29}ClN_6O_4$ $[M + H]^+$ 513, encontrada 513. RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 6,0, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 4H), 3,62 (c, *J* = 7,0, 2H), 1,51 (d, *J* = 11,8, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,20 - 1,11 (m, 1H), 1,10 - 0,99 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 1H), 0,90 - 0,78 (m, 3H), 0,76 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,60 - 0,47 (m, 2H).

Ejemplo 6.14 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-(((1r,4r)-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



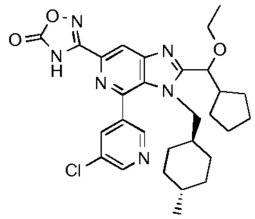
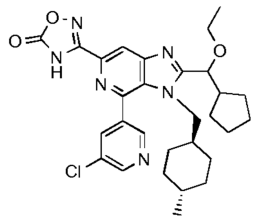
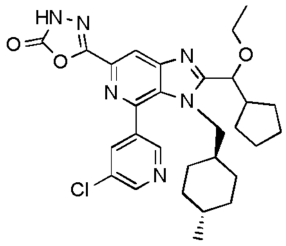
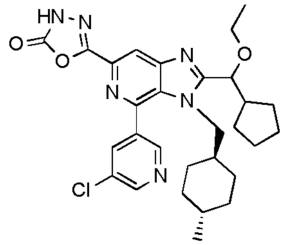
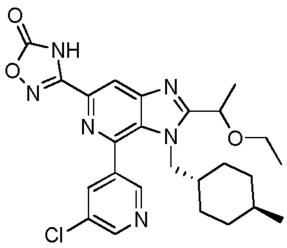
Etapa 1: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 6.1 (Etapa 2), y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 6.13, Etapa 3) y yodometano, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{25}H_{30}ClN_5O_2$ $[M + H]^+$ 468, encontrada 468.

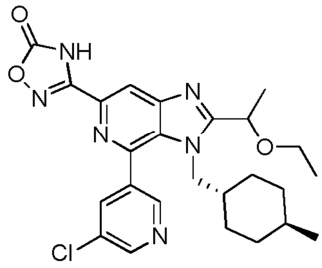
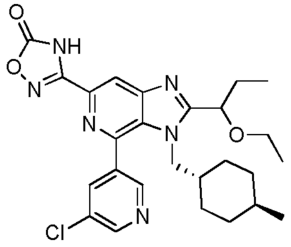
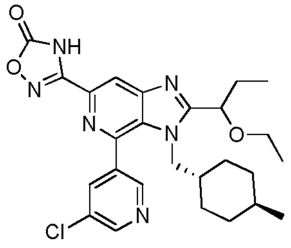
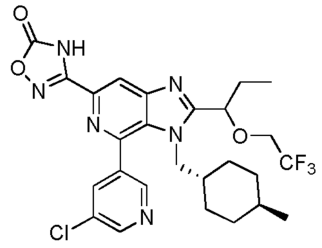
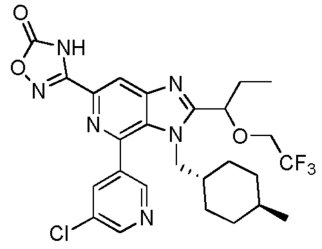
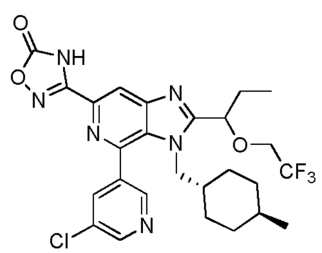
Etapa 2: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5), y partiendo de 4-

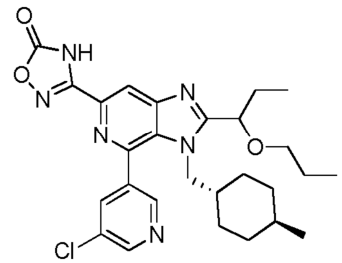
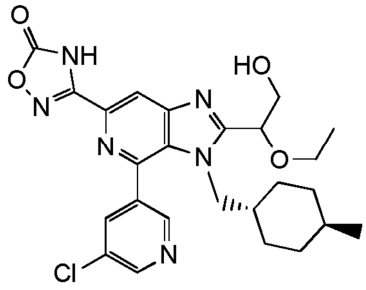
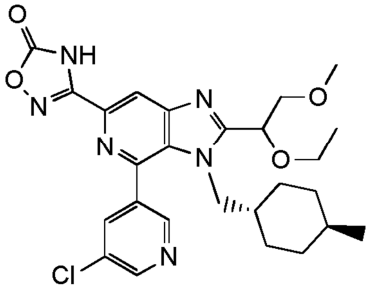
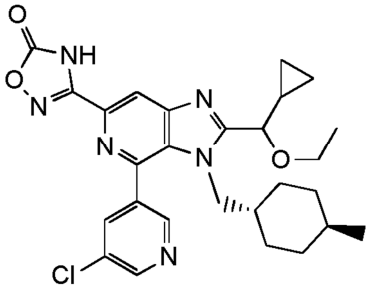
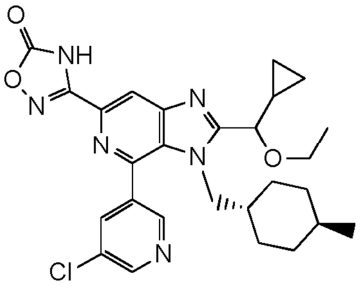
(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-N'-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida.

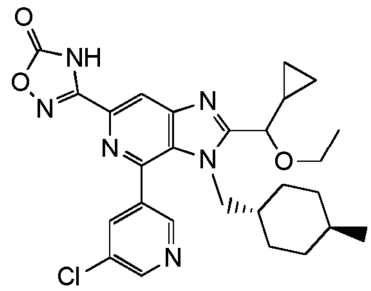
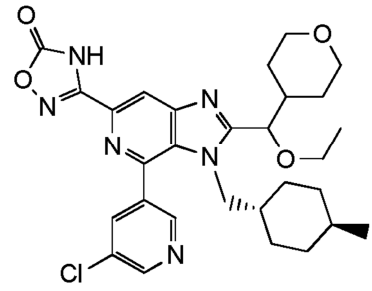
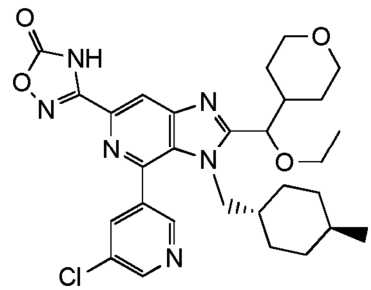
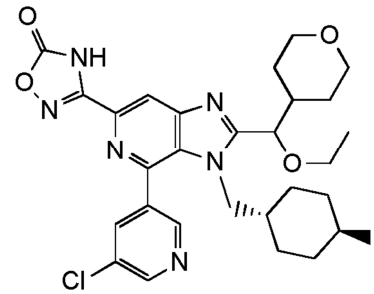
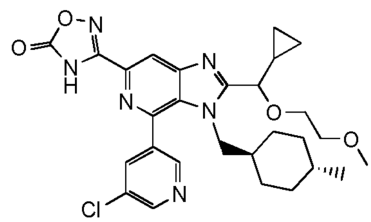
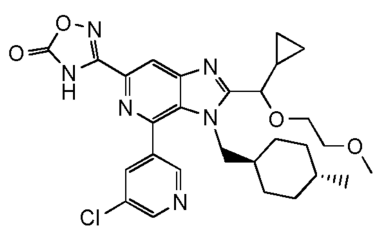
Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 6), y partiendo de 4-(5-cloropiridin- 3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-N'-hidroxi-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se preparó 3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O_4$ $[M + H]^+$ 527, encontrada 527. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 5,06 (t, *J* = 6,0, 1H), 4,02 (d, *J* = 7,4, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 11,2, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 1,09 - 1,00 (m, 1H), 0,97 - 0,88 (m, 1H), 0,88 - 0,78 (m, 3H), 0,76 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,58 - 0,47 (m, 2H). Los siguientes compuestos en la Tabla 6 (distintos de los Ejemplos 6.1-6.4, 6.13 y 6.14) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos que se han descrito anteriormente.

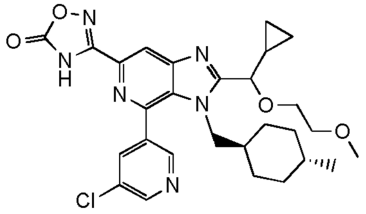
Tabla 6

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
6.1	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	551	551
6.2	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	551	551
6.3	6		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (enantiómero 1)	TFA	551	551
6.4	10		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (enantiómero 2)	TFA	551	551
6.5	9		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-(1-etoxietil)-3-((trans- 4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	497	497

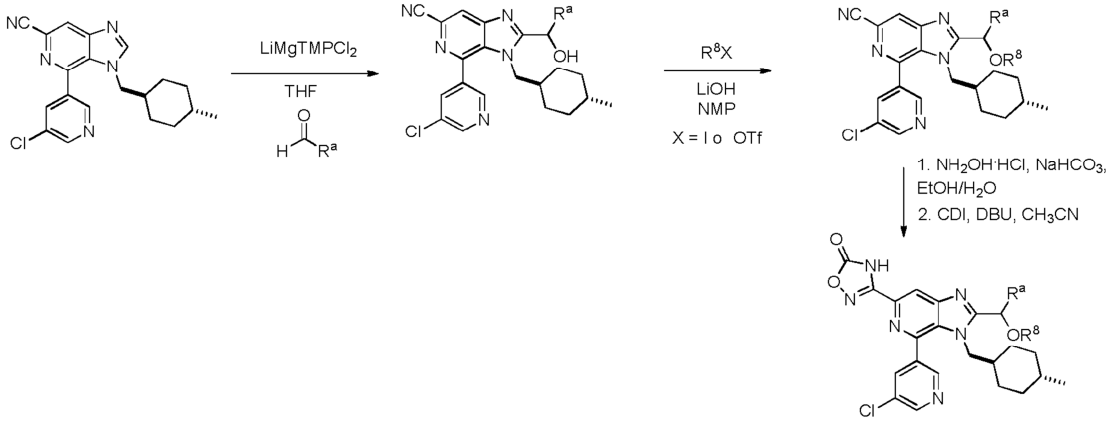
6.6	18		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	497	497
6.7	4		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxipropil)-3-((trans-4-metilciclohexil) metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	511	511
6.8	8		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxipropil)-3-((trans-4-metilciclohexil) metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	511	511
6.9	2		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil) metil)- 2-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi) propil)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	565	565
6.10	5		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		565	565
6.11	2		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)-3H-imidazo[4,5-c] piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		565	565

6.12	3		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil) metil)- 2-(1-propoxipropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	525	525
6.13	15		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (racémica)	TFA	513	513
6.14	9		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (racémica)	TFA	527	527
6.15	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(etoxi) metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (racémica)	TFA	523	523
6.16	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 1)		523	523

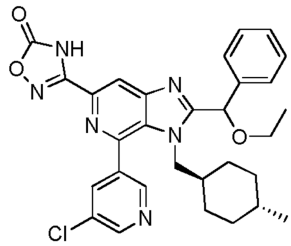
6.17	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 2)		523	523
6.18	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (racémica)	TFA	567	567
6.19	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 1)		567	567
6.20	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 2)		567	567
6.21	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(2-metoxietoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (racémica)	TFA	553	553
6.22	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(2-metoxietoxi)metil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 1)		553	553

6.23	7		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(2-metoxietoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (enantiómero 2)		553	553

Esquema 10



Ejemplo 7.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*R* o *S*)-etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hidroxi(fenil)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo usando 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (producto de la Etapa 2, Ejemplo preparativo 3.1) y benzaldehído de manera análoga al Ejemplo 6.1, Etapa 1. RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,40 (t, *J* = 14,0, 2H), 1,06 - 0,98 (m, 1H), 0,83 - 0,77 (m, 1H), 0,75 - 0,68 (m, 5H), 0,64 - 0,56 (m, 1H), 0,51 - 0,36 (m, 3H). EM IEN calc. para $C_{27}H_{26}ClN_5O$ $[M + H]^+$ 472, encontrada 472.

Etapa 2: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hidroxi(fenil)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (276 mg, 0,585 mmol) en NMP (3 ml) se le añadieron hidróxido de litio (28,0 mg, 1,170 mmol) y yodoetano (142 µl, 1,754 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc al 0-50 %) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-(etoxi(fenil)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico. Después, el material racémico se purificó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak OJ-H, 21 x 250 mm, MeOH en CO_2) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((R)-etoxi(fenil)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((S)-etoxi(fenil)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{29}H_{30}ClN_5O$ $[M + H]^+$ 500, encontrada 500. RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,70 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (t, *J* = 2,0, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,3, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 1H), 0,89 - 0,78 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 5H), 0,64 - 0,54 (m, 1H), 0,54 - 0,46 (m, 1H), 0,46 - 0,36 (m, 2H).

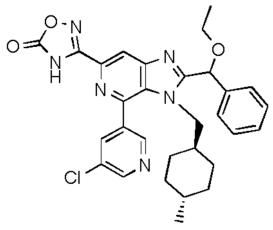
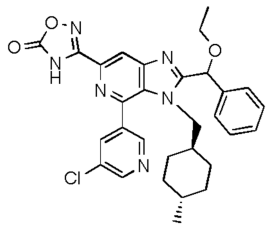
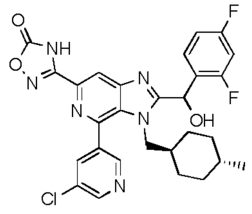
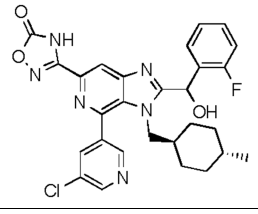
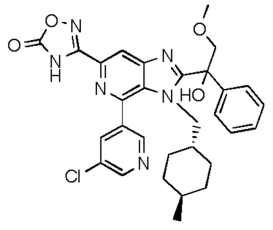
Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5 y Etapa 6), y

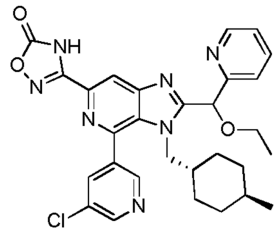
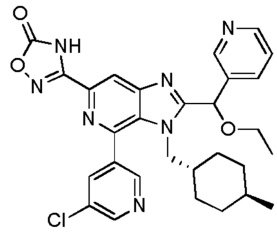
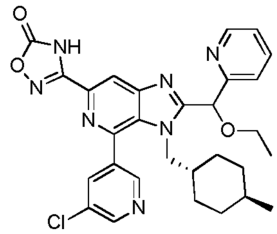
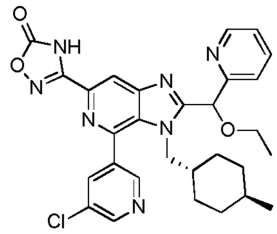
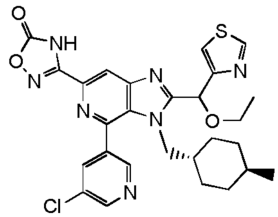
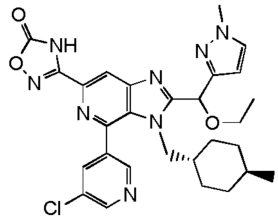
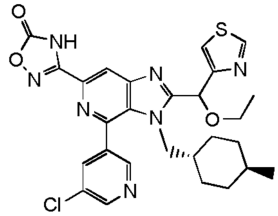
partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((*R* o *S*)-etoxi(fenil)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*R* o *S*)-etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1). EM IEN calc. para $C_{30}H_{31}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$ 559, encontrada 559. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (t, *J* = 2,1, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 2,0, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,3, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,04 - 3,88 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 1,44 - 1,36 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,0, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 1H), 0,88 - 0,79 (m, 1H), 0,78 - 0,65 (m, 5H), 0,63 - 0,53 (m, 1H), 0,53 - 0,44 (m, 1H), 0,44 - 0,34 (m, 2H).

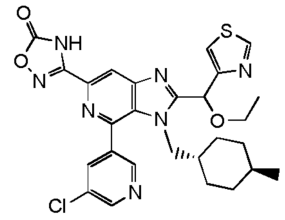
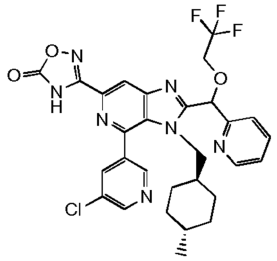
Se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S* o *R*)-etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 7.2, enantiómero 2) de una manera análoga.

Los siguientes compuestos en la Tabla 7 (distintos del Ejemplo 7.1 y 7.2) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente.

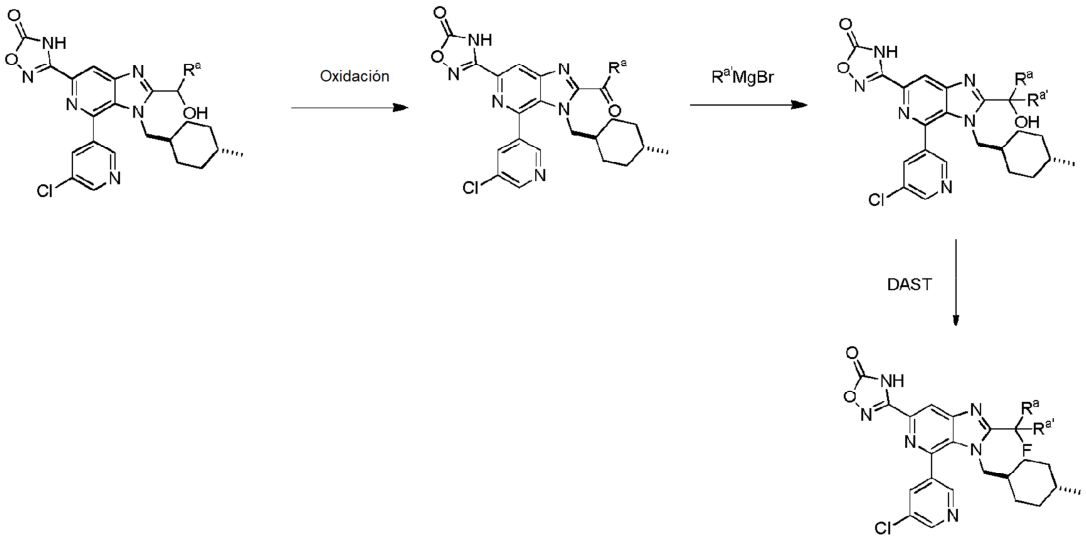
Tabla 7

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
7.1	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	559	559
7.2	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	559	559
7.3	19		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	567	567
7.4	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	549	549
7.5	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-hidroxi-2-metoxi-1-feniletil)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil] -3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	575	575

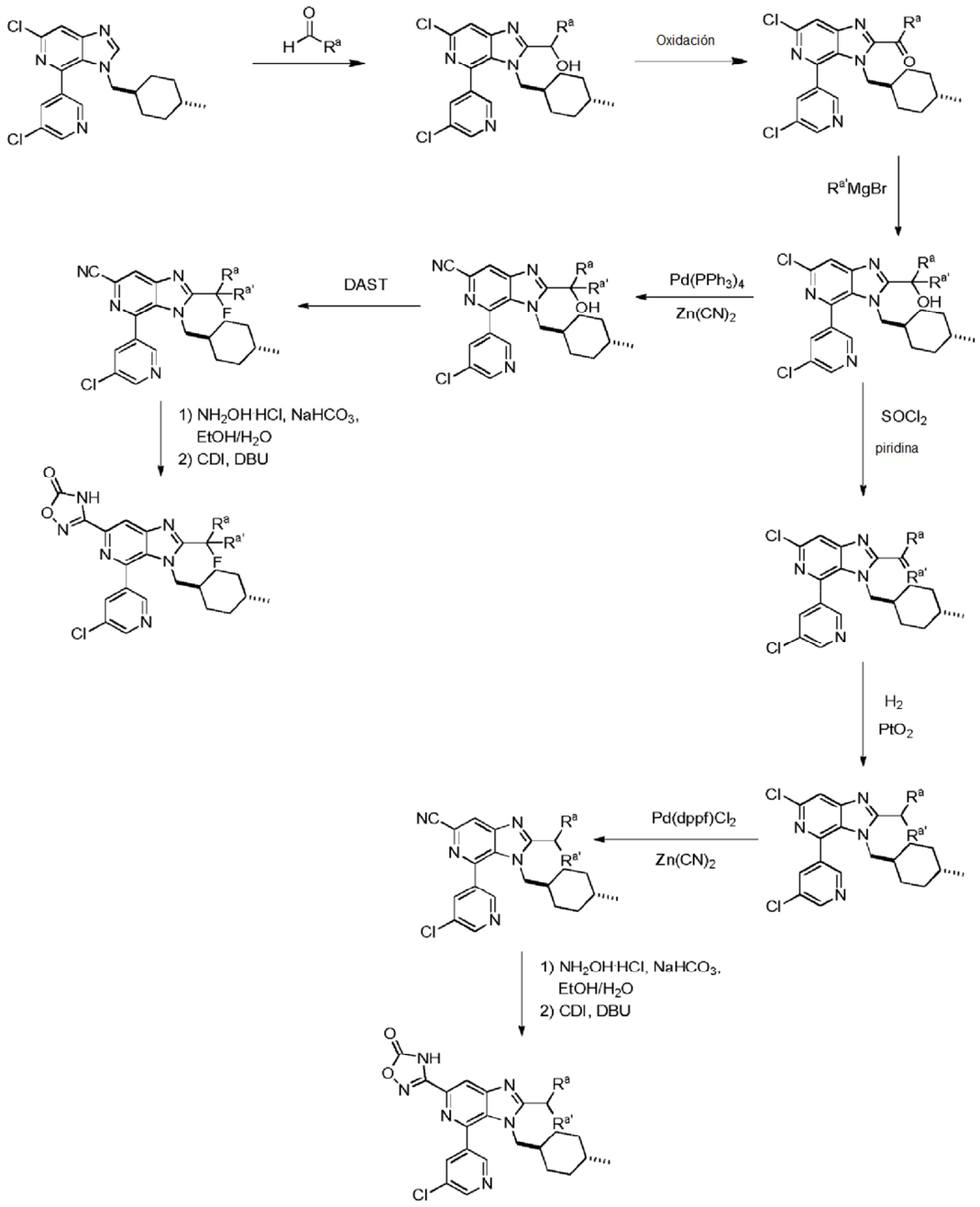
7.6	2		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi (piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil) -3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	560	560
7.7	5		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi (piridin-3-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil) -3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	560	560
7.8	6		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		560	560
7.9	2		3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		560	560
7.10	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	566	566
7.11	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	563	563
7.12	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		566	566

7.13	7		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		566	566
7.14	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[piridin-2-il(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	614	614

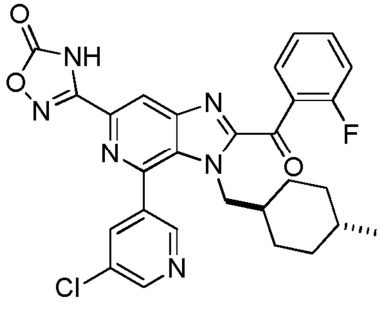
Esquema 11



Esquema 12

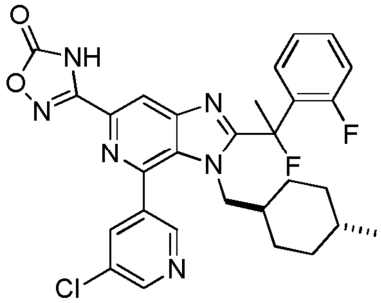


Ejemplo 8.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



A una suspensión a temperatura ambiente de of 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 7.4 en la Tabla 7, 150 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (127 mg, 0,301 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, tiempo durante el cual se convirtió en una solución homogénea. Se añadió tiosulfato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación a través de HPLC de fase inversa guiada por masa (acetonitrilo/agua + modificador de TFA al 0,1 %) proporcionó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. EM IEN calc. para $C_{28}H_{24}ClFN_6O_3$ $[M+H]^+$ 547, encontrada 547. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 - 7,87 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 4,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,43 - 1,40 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,86 - 0,80 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 5H), 0,55 - 0,50 (m, 2H).

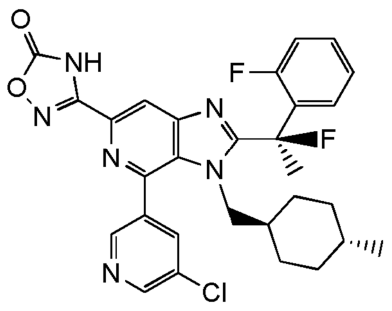
Ejemplo 8.2 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



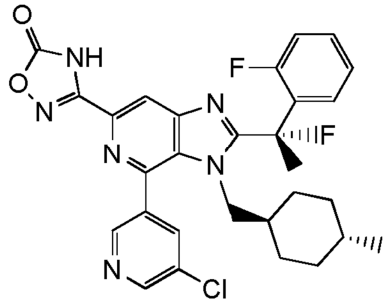
Etapa 1: A una solución de 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 8.1,44 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) a -78 ºC se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (0,054 ml de 3,0 M en éter dietílico, 0,161 mmol). La reacción se agitó y se calentó lentamente a -20 ºC durante 3 horas. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-10 %/DCM) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(2-fluorofenil)-1-hidroxietil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en forma de un sólido de color blanco. EM IEN calc. para $C_{29}H_{23}ClFN_6O_3$ $[M+H]^+$ 563, encontrada 563.

Etapa 2: A una suspensión a temperatura ambiente de 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(2-fluorofenil)-1-hidroxietil]-3-[(*trans*- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (38 mg, 0,067 mmol) en diclorometano (1,35 ml) se le añadió trifluoruro de *N,N*-dietilaminosulfuro (0,045 ml, 0,337 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, después se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en forma de un sólido de color blanco. EM IEN calc. para $C_{29}H_{27}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 565, encontrada 565. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = *23* Hz, 3H), 1,35 - 1,33 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 2H), 0,93 - 0,80 (m, 2H), 0,72 - 0,62 (m, 5H), 0,54 - 0,43 (m, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H).

Ejemplos 8.3 y 8.4: 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R o S*)-1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S o R*)-1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol- 5(4*H*)-ona



y

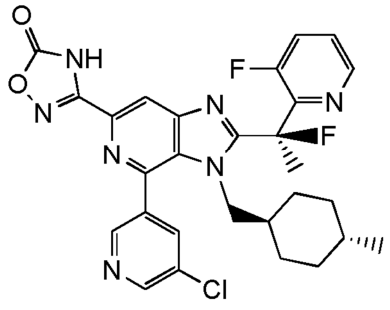


Los enantiómeros de 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 8.2) se separaron por cromatografía SFC quiral (Chiralpak AS-H, 21 x 250 mm, metanol al 25 % en CO_2 + modificador de dimetiletilamina al 0,25 %, caudal = 70 ml/min) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R o S*)-1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S o R*)-1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, ambas en forma de sólidos de color blanco.

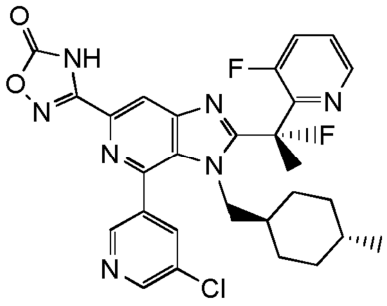
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R o S*)-1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1, Ejemplo 8.3): T_R = 2,58 min. EM IEN calc. para $C_{29}H_{27}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 565, encontrada 565. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 23 Hz, 3H), 1,35 - 1,33 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 2H), 0,93 - 0,80 (m, 2H), 0,72 - 0,62 (m, 5H), 0,54 - 0,43 (m, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H).

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S o R*)-1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2, Ejemplo 8.4): T_R = 5,48 min. EM IEN calc. para $C_{29}H_{27}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 565, encontrada 565. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 23 Hz, 3H), 1,35 - 1,33 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 2H), 0,93 - 0,80 (m, 2H), 0,72 - 0,62 (m, 5H), 0,54 - 0,43 (m, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H).

Ejemplos 8.6 y 8.7: 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona



y



Etapa 1: A una solución en agitación de 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo preparativo 3.1, Etapa 1) (1,2 g, 3,19 mmol) en THF (20 ml) se le añadió un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio (Aldrich, 1 M en THF/tolueno) (5,11 ml, 5,11 mmol) a -78 ºC, y la reacción se agitó a -78 ºC durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota 3-fluoropicolinaldehído (1,1 g, 9,59 mmol) disuelto en THF (4,0 ml) a -78 ºC, y la reacción se agitó durante un adicional de 2 horas a -78 ºC. La reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo

sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó {6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}(3-fluoropiridin-2-il)metanol. EM APCI calc. para $C25H_{24}Cl_2FN_5O$ $[M+H]^+$ 500, encontrada 500.

Etapa 2: A una solución en agitación de {6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}(3-fluoropiridin-2-il)metanol (807 mg, 1,61 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,7 g, 6,45 mmol) a 0 ºC. Después, la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml), se inactivó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (40 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó {6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*- 4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}(3-fluoropiridin-2-il)metanona. EM APCI calc. para $C_{25}H_{22}Cl_2FN_5O$ $[M+H]^+$ 498, encontrada 498.

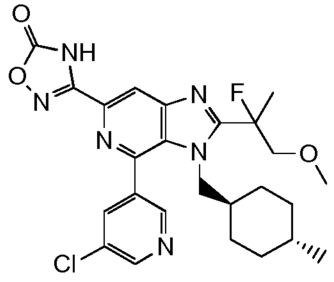
Etapa 3: A una solución en agitación de {6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}(3-fluoropiridin-2-il)metanona (618 mg, 1,24 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico, 0,82 ml, 2,46 mmol) a -78 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó (1RS)-1-{6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanol. EM APCI calc. para $C_{26}H_{26}Cl_2FN_5O$ $[M+H]^+$ 514, encontrada 514.

Etapa 4: Un vial de reacción secado al horno se cargó con (1RS)-1-{6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanol (440 mg, 0,85 mmol, 1,0 equiv.), $Zn(CN)_2$ (45 mg, 0,38 mmol, 0,45 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (246 mg, 0,21 mmol, 0,25 equiv.) y DMA desgasificado (3,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 100 ºC durante 6 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 m l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cargó sobre una columna C-18 y se purificó usando acetonitrilo al 0-100 %/agua para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1RS)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1-hidroxietil]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM APCI calc. para $C_{27}H_{26}ClFN_6O$ $[M+H]^+$ 505, encontrada 505.

Etapa 5: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1RS)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1-hidroxietil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (156 mg, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (10,0 ml) a -40 ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió DAST (0,08 ml, 0,22 mmol) y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo resultante sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1RS)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM APCI calc. para C_{27} H25ClF2N6 $[M+H]^+$ 507, encontrada 507. Los dos enantiómeros se separaron en una columna chiralpak-AD (IPA al 15 %/heptano) para proporcionar el enantiómero A que eluyó más rápido y el enantiómero B que eluyó más lento.

Etapas 6 y 7: Usando condiciones similares a aquellas descritas en el Ejemplo 2.1, (Etapas 5 y 6) se convirtieron 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina- 6-carbonitrilo (enantiómero A) y 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S* o *R*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (enantiómero B) a 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S* o *R*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol- 5(4H)-ona. EM ES calc. para $C_{26}H_{26}ClF_2N_7O_2$ $[M+H]^+$ 566, encontrada 566. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s a, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 21,6 Hz, 3H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,82-0,95 (m, 2H), 0,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,40-0,68 (m, 5H).

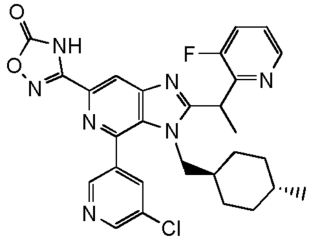
Ejemplo 8.14 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-fluoro-2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)



Etapa 1: Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, Etapa 2) (350 mg, 0,95 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió lentamente un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio (Aldrich, 1 M en THF/tolueno) (2,0 ml, 2,0 mmol) a la solución a -78 ºC. La reacción se agitó a -78 ° C durante 2 horas. Después, se añadió metoxiacetona (168 mg, 2,0 mmol) en la mezcla de reacción a -78 ºC. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (5 ml) a -78 ºC y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM APCI calc. para $C_{24}H23ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 454, encontrada 454.

Etapas 2, 3 y 4: Usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 8.6/8.7 (Etapa 5) y en el Ejemplo 2.1, (Etapas 5 y 6), se convirtió 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-hidroxi-1-metoxipropan-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-fluoro-2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74(d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 22 Hz, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,20 (m, 3H), 0,95-0,98 (m, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) 0,54-0,64 (m, 2H). EM APCI calc. para $C_{25}H_{28}ClFN_6O_3$ $[M+H]^+$ 515, encontrada 515.

Ejemplo 8.15 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)



Etapa 1: A una solución en agitación de (1RS)-1-{6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1-(3-fluoropiridin-2-il)etanol (Ejemplo 8.6/8.7, Etapa 3; 1,2 g, 2,33 mmol) y piridina (1,88 ml, 23,3 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,85 ml, 11,67 mmol) gota a gota a 0 ºC y la reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 40-60 %/éter de petróleo) para proporcionar 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etenil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES/APCI calc. para $C_{26}H_{24}Cl_2FN_5$ $[M+H]^+$ 496, encontrada 496.

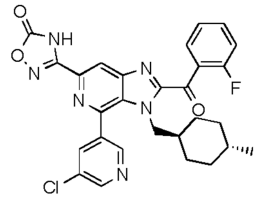
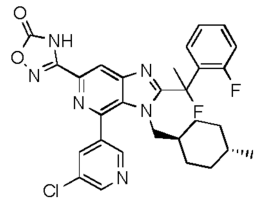
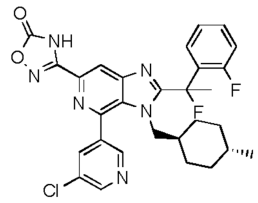
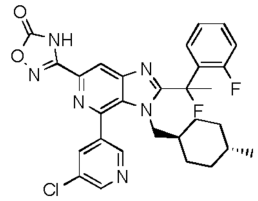
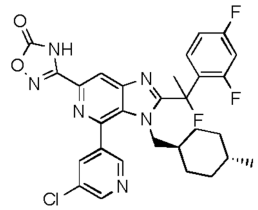
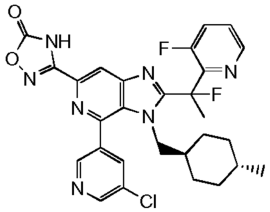
Etapa 2: A una solución en agitación de 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etenil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (530 mg, 1,07 mmol) en EtOAc (12 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (53 mg). La reacción se puso en una atmósfera de H_2 y se agitó durante 3 h. La reacción se filtró a través de celite, lavándose con MeOH y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 38-50 %/éter de petróleo) para producir 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES/APCI calc. para $C_{26}H_{26}Cl_2FN_5$ $[M+H]^+$ 498, encontrada 498.

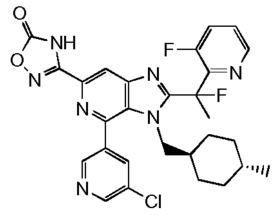
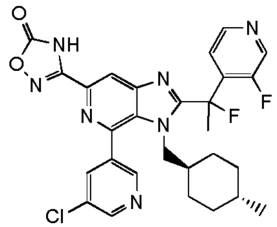
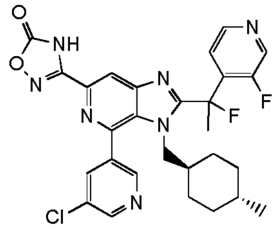
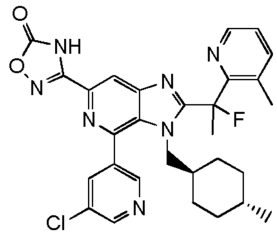
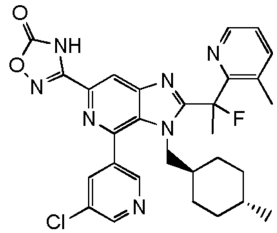
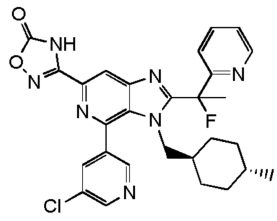
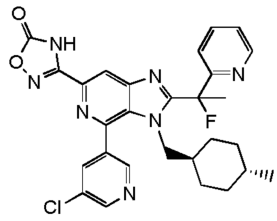
Etapa 3: A una solución en agitación de 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (400 mg, 0,80 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió cianuro de zinc (37,7 mg, 0,32 mmol) y la reacción se desoxigenó purgándose con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (65,5 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se desoxigeno de nuevo durante 5 minutos. La reacción se calentó a 140 ºC durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 35 %/éter de petróleo) para producir 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{27}H_{26}ClFN_6$ $[M+H]^+$ 489, encontrada 489.

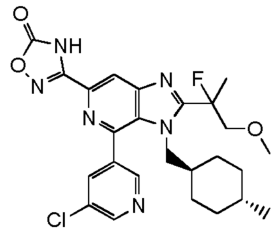
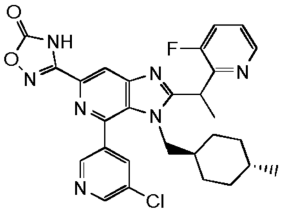
Etapas 4 y 5: Usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 2.1, (Etapas 5 y 6) se convirtió 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato). EM ES/APCI calc. para $C_{28}H_{27}ClFN_7O_2$ $[M+H]^+$ 548, encontrada 548. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,50 (s a, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 3,81-3,57 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,29-1,04 (m, 3H), 0,89-0,84 (m, 2H), 0,76-0,70 (m, 3H), 0,56-0,43 (m, 3H).

Se prepararon Ejemplos en la Tabla 8 (distintos de los Ejemplos 8.1-8.4, 8.6-8,7 y 8.14-8.15) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente.

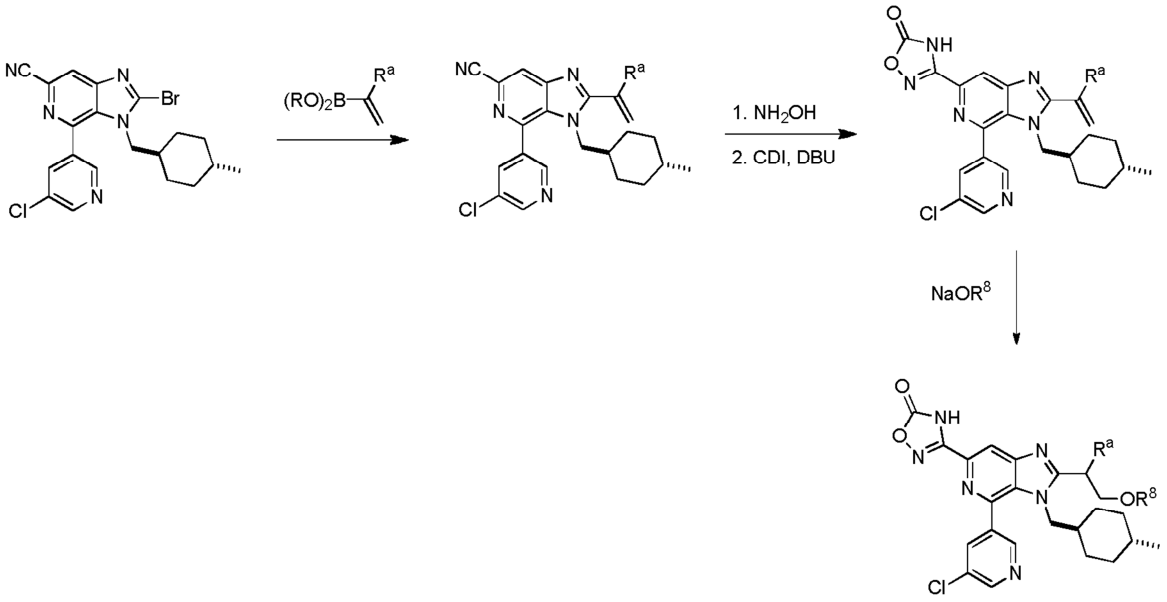
Tabla 8

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
8.1	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	547	547
8.2	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	565	565
8.3	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)- 1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)	TFA	565	565
8.4	20		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S* o *R*)- 1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)	TFA	565	565
8.5	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(2,4-difluorofenil)-1-fluoroetil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	583	583
8.6	9		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il) etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		566	566

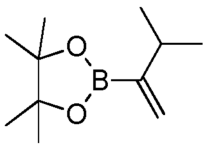
8.7	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il) etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		566	566
8.8	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-4-il) etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		566	566
8.9	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-4-il) etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		566	566
8.10	11		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(3-metilpiridin-2-il) etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		562	562
8.11	< 1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)-1-fluoro-1-(3-metilpiridin-2-il) etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		562	562
8.12	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-fluoro-1-(piridin-2-il)etil]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		548	548
8.13	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)-1-fluoro-1-(piridin-2-il)etil]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		548	548

8.14	21		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-fluoro-2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		515	515
8.15	4		3-{4-(5-cloropirid in-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		548	548

Esquema 13



Ejemplo preparativo 9.1 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbut-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano

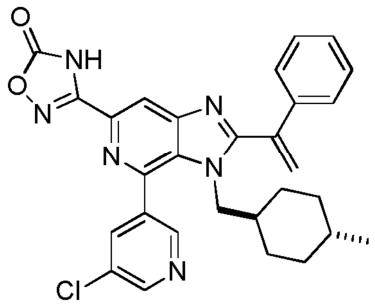


Etapa 1: Una solución de 3-metilbut-1-ina (2 g, 29,3 mmol) en n-pentano anhidro (5,0 ml) se enfrió a -30 ºC (hielo seco/acetonitrilo). Se añadió ácido triflurometanosulfónico (2,2 g, 14,6 mmol) lentamente gota a gota, y la reacción se agitó a -30 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (5 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El trifluorometanosulfonato de 3-metilbut-1-en-2-ilo en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución en agitación de trifluorometanosulfonato de 3-metilbut-1-en-2-ilo (2,0 g, 29,3 mmol) en tolueno (40 ml), se le añadieron fenóxido sódico (3,74 g, 32,23 mmol) y bis(pinacolato)diboro (8,18 g, 32,23 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadieron trifenilfosfina (0,46 g, 1,758 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1,02 g, 1,45 mmol) y la reacción se calentó a 60 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se

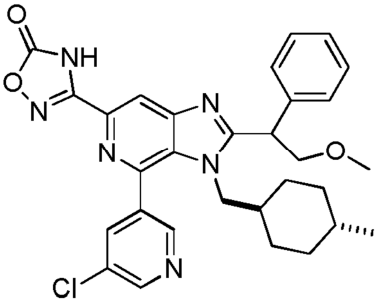
filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo como eluyente para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbut-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,72 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,50 (m, 1H), 1,25 - 1,36 (m, 12H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 9.1 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Un tubo cerrado herméticamente se cargó con 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, 150 mg, 0,337 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-feniletenil)-1,3,2-dioxaborolano (93 mg, 0,405 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-diclorometano (27,5 mg, 0,034 mmol) y fosfato potásico (215 mg, 1,012 mmol). El tubo se evacuó y se cargó de nuevo con argón (3x). Se añadieron dioxano totalmente desgasificado (1,53 ml) y agua (0,153 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 50 ºC durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. EM IEN calc. para $C_{28}H_{26}ClN_5$ $[M+H]^+$ 468, encontrada 468.
Etapa 2: Se preparó 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida de manera análoga al Ejemplo 2.1, Etapa 5 y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{28}H_{29}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 501, encontrada 501.
Etapa 3: Se preparó 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA) de manera análoga al Ejemplo 2.1, Etapa 6 y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{29}H_{27}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ 527, encontrada 527. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,47 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,40 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,33 - 1,30 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 1H), 0,88 - 0,78 (m, 1H), 0,65 - 0,63 (m, 4H), 0,62 - 0,58 (m, 1H), 0,48 - 0,32 (m, 4H).

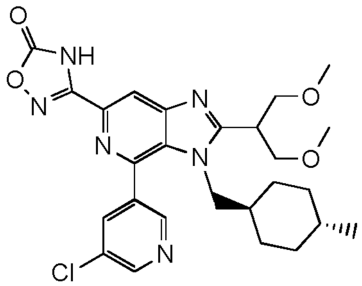
Ejemplo 9.2 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-feniletil)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Se recogió 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 9.1, 130 mg, 0,247 mmol) en metanol (1,644 ml) a temperatura ambiente y se añadió metóxido sódico (1,2 ml de metanol al 25 % en peso, 5,25 mmol). La mezcla se tapó y se calentó a 75 ºC durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de HPLC de fase inversa automatizada (metanol/agua + modificador de TFA al 0,1 %) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-feniletil)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA) en forma de un sólido de color blanco. EM IEN calc. para $C_{30}H_{31}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ 559, encontrada 559. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m,

1H), 3,90 - 3,80 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 1,04 - 0,94 (m, 1H), 0,75 - 0,64 (m, 5H), 0,40 - 0,29 (m, 4H).

Ejemplo 9.15 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: Una suspensión de yoduro sódico (20,07 g, 133,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió cloruro de trimetilsililo (17 ml, 133,9 mmol) durante un periodo de 5 minutos seguido de agua (1,0 ml, 53,56 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió prop-2-in-1-ol (5,0 g, 89,3 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con éter dietílico (15 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico (10 ml) seguido de una solución de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 25 ºC). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter dietílico al 10 %/éter de petróleo como eluyente para producir 2-yodoprop-2-en-1-ol.

Etapa 2: Una solución en agitación de 2-yodoprop-2-en-1-ol (24 g, 130,4 mmol) en diclorometano seco (500 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió Imidazol (17,75 g, 260,9 mmol) en diversas porciones y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (29,49 g, 195,9 mmol) en diversas porciones a 0 ºC y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 25 ºC). El residuo se purificó por cromatografía en columna usando éter de petróleo al 100 % como eluyente para proporcionar *terc*-butil((2-yodoalil)oxi)dimetilsilano.

Etapa 3: A una solución en agitación de *terc*-butil((2-yodoalil)oxi)dimetilsilano (35,0 g, 117,4 mmol) en tolueno seco (1000 ml), se le añadieron fenóxido potásico (31,27 g, 234,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (44,7 g, 176,2 mmol) y trifenilfosfina (3,07 g, 11,7 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió $PdCl_2(Ph_3P)$ (4,94 g, 7,06 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos y después se calentó a 50 ºC durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 4 %/éter de petróleo como eluyente para producir *terc*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)oxi)silano. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

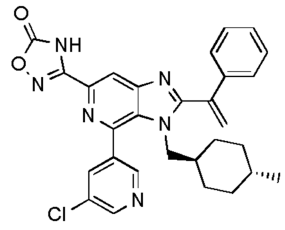
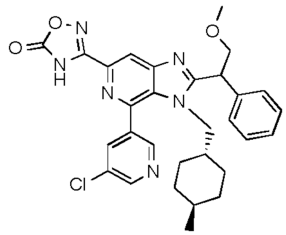
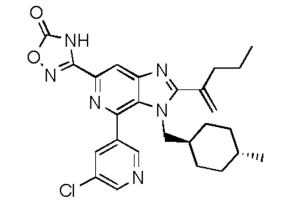
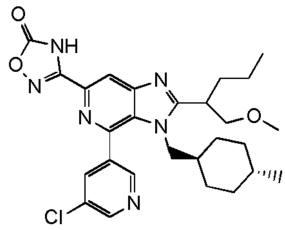
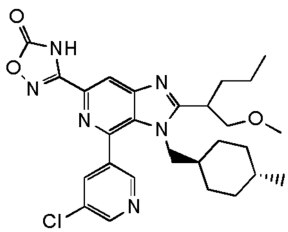
Etapa 4: A una solución en agitación de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1; 3,0 g, 6,93 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml), se añadieron *terc*-butildimetil((2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)oxi)silano (3,09 g 10,39 mmol), fosfato potásico (2,94 g, 13,86 mmol) y agua (6 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf) (0,85 g, 1,04 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con argón durante 5 minutos. Después, la reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo como eluyente para producir 2-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}prop- 1-en-2-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{29}H_{38}ClN_5OSi$ $[M+H]^+$ 536, encontrada 536.

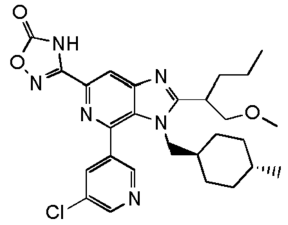
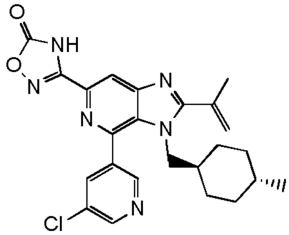
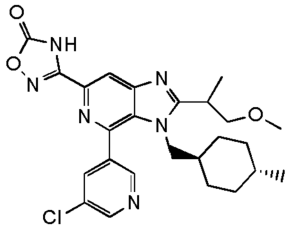
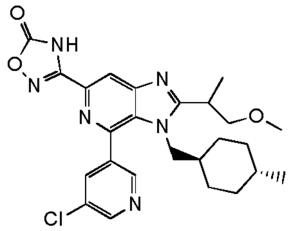
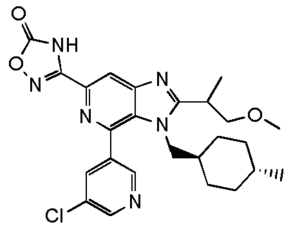
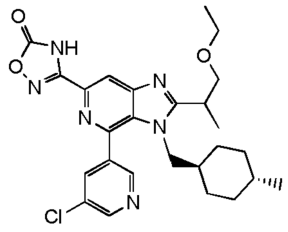
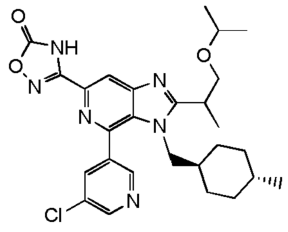
Etapas 5 y 6: Una solución en agitación de 2-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}prop-1-en-2-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (1,2 g, 2,24 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (3,36 ml, 3,36 mmol, solución 1 M en THF) durante un periodo de 5 minutos, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxiprop-1-en-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en bruto (0,9 g, 2,14 mmol) se disolvió en THF seco (10 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió NaH (0,123 g, 3,12 mmol, 60 % en aceite mineral) en diversas porciones y se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,16 ml, 2,57 mmol) durante un periodo de 5 minutos, y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre

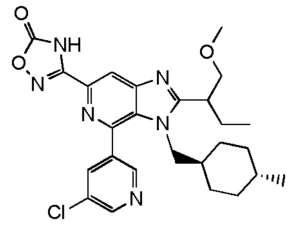
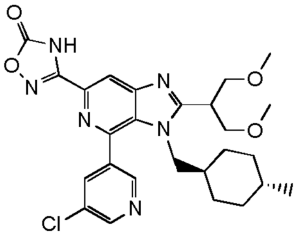
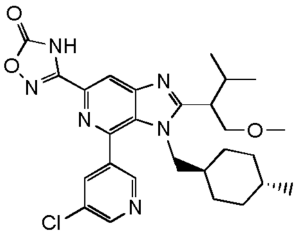
Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo como eluyente para producir 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{24}H_{26}ClN_5O$ $[M+H]^+$ 436, encontrado 436 Etapas 7-9: Usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5 y Etapa 6) y en el Ejemplo 9.2, se convirtió 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-metoxiprop-1-en-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM ES/APCI calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ 527, encontrada 527. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,90 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), δ 8,49 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,90 - 3,66 (m, 6H), 3,33 (s, 6H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 1,55 (d, *J* =11,6 Hz, 2H), 1,26 - 0,87 (m, 4H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,72 - 0,55 (m, 4H).

Se prepararon los Ejemplos en la Tabla 9 (distintos de los ejemplos 9.1, 9.2 y 9,15) usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente.

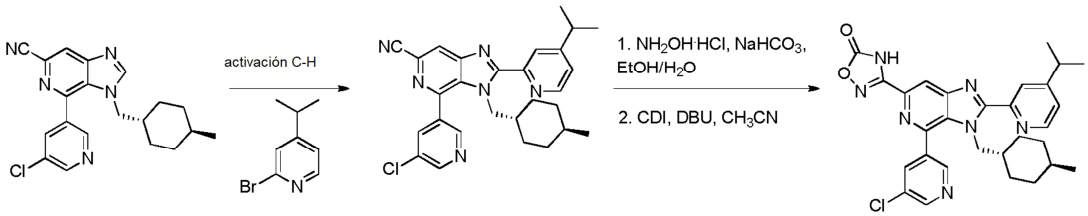
Tabla 9

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
9.1	4		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	527	527
9.2	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-feniletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	559	559
9.4	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metilidenobutil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	493	493
9.5	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[1-(metoximetil)butil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		525	525
9.6	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[1-(metoximetil)butil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		525	525

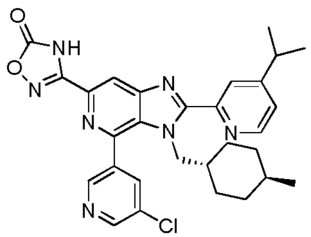
9.7	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[1-(metoximetil)butil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		525	525
9.8	7		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metiletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		465	465
9.9	11		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		497	497
9.10	9		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-metiletil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		497	497
9.11	17		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-metiletil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		497	497
9.12	8		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		511	511
9.13	8		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(1-metiletoxi)etil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		525	525

9.14	6		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[1-(metoximetil)propil]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		511	511
9.15	8		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	527	527
9.16	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[1-(metoximetil)-2-metilpropil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)	TFA	525	525

Esquema 14



Ejemplo 10.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(propan-2-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

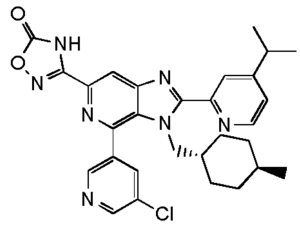


Etapa 1: Un vial equipado con una barra agitadora se cargó con di(1-adamantil)-n-butilfosfina (cataCXium A, Strem) (143,2 mg, 0,40 mmol) y acetato de paladio (45 mg, 0,20 mmol). Se añadió dioxano (2,5 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 50 ºC durante 30 minutos. Después, la suspensión del catalizador se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, y se añadieron 1,5 ml de esta suspensión de catalizador mediante una jeringa a un segundo vial equipado con una barra agitadora y que contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 3.1, Etapa 2; 100 mg, 0,273 mmol), 2-bromo-4-isopropilpiridina (109 mg, 0,547 mmol; adquirida de Combiphos), fluoruro de cesio (125 mg, 0,82 mmol) y ácido piválico (36,3 mg, 0,355 mmol). La reacción se desgasificó con N_2 durante 2 minutos, y después el vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 ºC durante 20 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (2 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml) y se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación con EtOAc del 0 al 75 %/hexanos proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(propan-2-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{28}H_{29}ClN_6$ $[M+H]^+$ = 485, encontrado = 485.

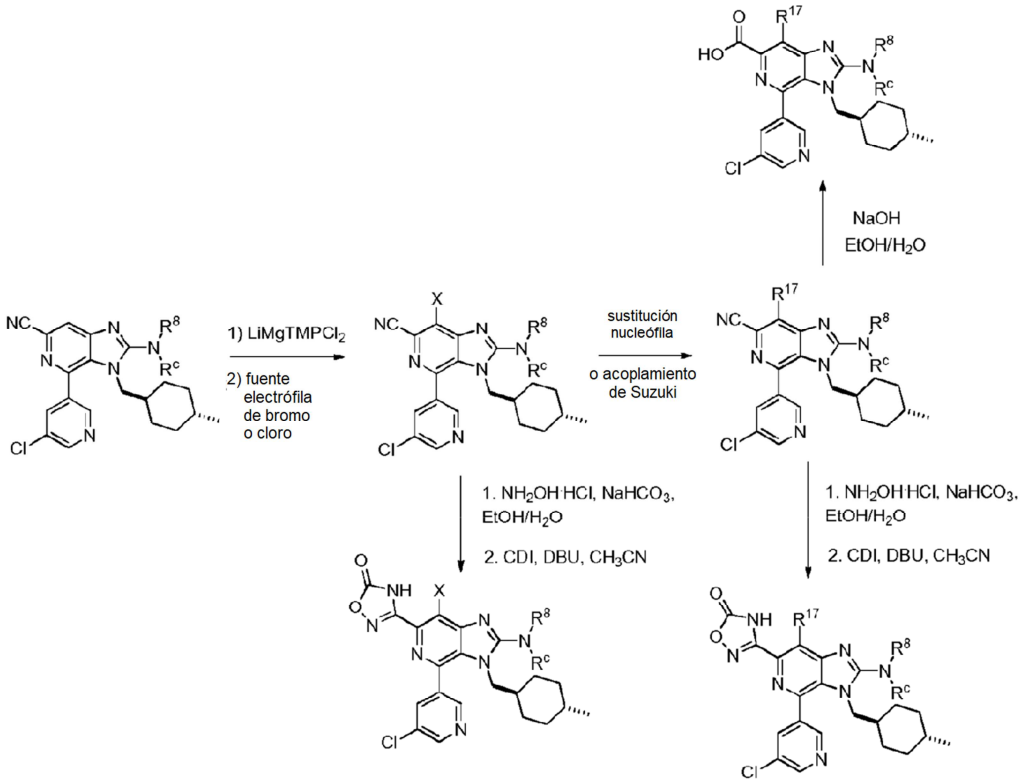
Etapas 2 y 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapas 5 y 6) y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(propan-2-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(propan-2-il)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{29}H_{30}ClN_7O_2$ $[M+H]^+$ = 544, encontrado = 544. RMN ^{1}H (600 MHz, d6-DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 3,05 (m, 1H), 1,24-1,30 (m, 8H), 0,92 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 5H), 0,36-0,45 (m, 4H).

El Ejemplo 10.1 (Tabla 10) se preparó como se ha descrito anteriormente.

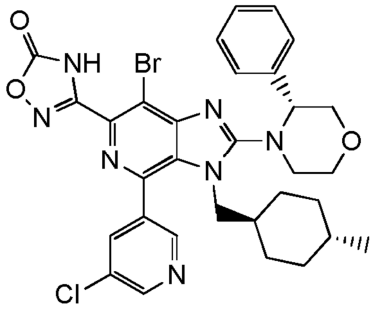
Tabla 10

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
10.1	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	544	544

Esquema 15



Ejemplo 11.1: 3-{7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

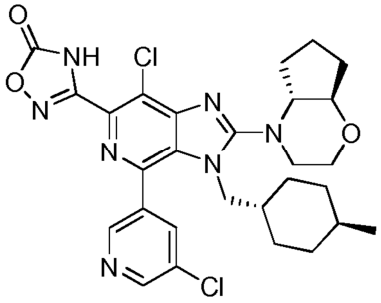


Etapa 1: Se recogió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 2.1, Etapa 4; 180 mg, 0,342 mmol) en THF (3415 µl) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió dicloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ida de litio y magnesio (solución 1 M en THF/tolueno, 683 µl, 0,683 mmol) y la mezcla se agitó a -78 ºC durante 45 minutos. Después, se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (244 mg, 0,854 mmol). El baño de refrigeración se retiró, y la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con tiosulfato sódico (2x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 7-bromo- 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco que se contaminó con un material de partida sin reaccionar. EM IEN calc. para $C_{30}H_{30}BrClN_6O$[M + 1]$^+$, [M + 3]$^+$ 605, 607, encontrado 605, 607.

Etapa 2: Se preparó 7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-N'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida de manera análoga al Ejemplo 2.1, Etapa 5 usando 7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (140 mg, 0,231 mmol) como material de partida. EM IEN calc. para $C_{30}H_{33}BrClN_7O_2$ [M + 1]$^+$, [M + 3]$^+$ 638, 640, encontrado 638, 640.

Etapa 3: Se preparó 3-{7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona de manera análoga al Ejemplo 2.1, Etapa 6 usando 7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-N-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (148 mg, 0,231 mmol) como material de partida y HPLC de fase inversa guiada por masa (acetonitrilo/agua + modificador de TFA al 0,1 %) para la purificación. Las fracciones deseadas se diluyeron después con acetato de etilo, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. EM IEN calc. para $C_{31}H_{31}BrClN_7O_3$[M + 1]$^+$, [M + 3]$^+$ 664, 666, encontrado 664, 666. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,5 H, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 2H). 3,38 - 3,31 (m, 1H), 1,39 - 1,34 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,84 - 0,54 (m, 2H), 0,68 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,66 - 0,56 (m, 2H), 0,44 - 0,27 (m, 3H).

Ejemplo 11.2: 3-{7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



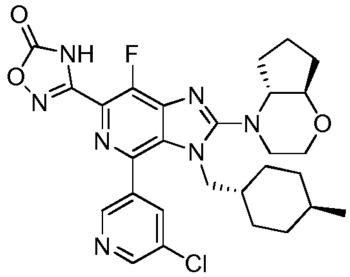
Etapa 1: A una solución a -78 ºC de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 3.2, Etapa 3; 250 mg, 0,509 mmol) en THF (7 ml) se le añadió complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio (Aldrich, 1 M en THF/tolueno) (1,02 ml, 1,02 mmol). La solución resultante se agitó a -78 ºC durante 45 minutos, y después se añadió hexacloroetano (301 mg, 1,273 mmol) en forma de un sólido en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a 10 ºC durante 2 horas y después se inactivó con NH_4Cl saturado (10 ml). Se añadió EtOAc (75 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (25 ml de cada una). La capa orgánica

se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 50 %/DCM proporcionó 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O$ $[M+H]^+$ = 525, encontrado = 525.

Etapa 2: Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (8,2 mg, 0,118 mmol) en agua (600 µl) y se añadió bicarbonato sódico (14,9 mg, 0,177 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y se desprendió gas. Después, la solución se añadió a 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (31 mg, 0,059 mmol) suspendido en EtOH (1,2 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto, 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se usó en la Etapa 3. EM IEN calc. para $C_{27}H_{33}Cl_2N_7O_2$ $[M+H]^+$ = 558, encontrado = 558.

Etapa 3: A 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (33,3 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (19,3 mg, 0,119 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec- 7-eno (0,036 ml, 0,238 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa activada por masa (C-18) eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para proporcionar 3-{7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{28}H_{31}Cl_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ = 584, encontrado = 584. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,77-3,86 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,81 (m, 1H), 0,65-0,74 (m, 6H), 0,46 (m, 1H), 0,30-0,42 (m, 2H).

Ejemplo 11.3: 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



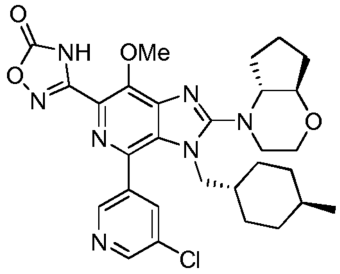
Etapa 1: Un vial seco, en una atmósfera de nitrógeno se cargó con 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 11.2, etapa 1, 25 mg, 0,048 mmol), CsF (50,6 mg, 0,333 mmol) y DMSO (300 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 100 %/hexanos para proporcionar una mezcla 3:1 de 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][14]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{30}ClFN_6O$ $[M+H]^+$ = 509, encontrado = 509. EM IEN calc. para $C_{27}H_{30}Cl_2N_6O$ $[M+H]^+$ = 525, encontrado = 525.

Etapa 2: Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (7,5 mg, 0,11 mmol) en agua (500 µl) y se añadió bicarbonato sódico (13,5 mg, 0,16 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y se desprendió gas. Después, la solución se añadió a una mezcla 3:1 de 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (27,5 mg, 0,05 mmol) suspendido en EtOH (1 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 55 ºC durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla 3:1 en bruto de productos, 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida y 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se usó en la Etapa 3. EM IEN calc. para $C_{27}H_{33}ClFN_7O_2$ $[M+H]^+$ = 542, encontrado = 542. EM IEN calc. para $C_{27}H_{33}Cl_2N_7O_2$ $[M+H]^+$ = 558, encontrado = 558.

Etapa 3: A una mezcla 3:1 de 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-

4(4a*H*)-il]-N'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida y 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-N'-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (33 mg, 0,06 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (19,7 mg, 0,122 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,037 ml, 0,244 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa activada por masa (C-18) eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona pura (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{28}H_{31}ClFN_7O_3$ $[M+H]^+$ = 568, encontrado = 568. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,78-3,87 (m, 2H), 3,63 (dd, *J* = 14,4, 3,6 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 0,63-0,74 (m, 6H), 0,47 (m, 1H), 0,29-0,42 (m, 2H).

Ejemplo 11.4: 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

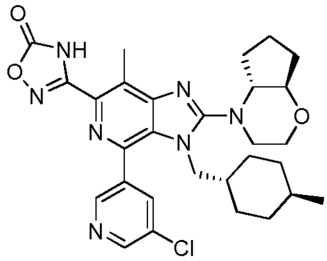


Etapa 1: Un vial se cargó con 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 11.2, etapa 1; 25 mg, 0,048 mmol), CsF (50,6 mg, 0,333 mmol) y DMSO (500 µl). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 6 horas y después se añadió agua (20 µl) y se continuó calentando a 100 ºC durante una adicional de 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml), y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo, 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en bruto, se usó directamente en la Etapa 2. EM IEN calc. para $C_{27}H_{31}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ = 507, encontrado = 507.

Etapa 2: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (24,5 mg, 0,048 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron CS_2CO_3 (31,5 mg, 0,097 mmol) y MeI (6 µl, 0,097 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 100 %/hexanos para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin- 4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{28}H_{33}ClN_6O_2$ $[M+H]^+$ = 521, encontrado = 521.

Etapas 3 y 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 11.2 (Etapas 2 y 3) y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{29}H_{34}ClN_7O_4$ $[M+H]^+$ = 580, encontrado = 580. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (m, 1H), 4,38 (s, 3H) 3,93 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,59 (dd, *J* = 14,4, 2,4 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 0,63-0,76 (m, 6H), 0,45 (m, 1H), 0,31-0,42 (m, 2H).

Ejemplo 11.5: 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



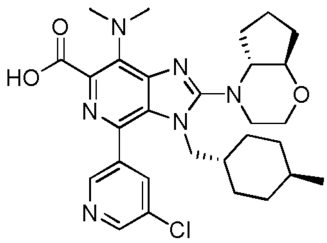
Etapa 1: A una solución de -78 ºC de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 3.2, Etapa 3; 300 mg, 0,611 mmol) en THF (8 ml) se le añadió un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro litio (Aldrich, 1M en THF/tolueno) (1,22 ml, 1,22 mmol). La solución resultante de color amarillo se agitó a -78 ºC durante 45 minutos, y después se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (437 mg, 1,527 mmol) en forma de un sólido en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a 0 ºC durante 90 minutos y después se interrumpió con NH_4Cl saturado (10 ml). Se añadió EtOAc (75 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (25 ml de cada una). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 50 %/DCM proporcionó 7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{30}BrClN_6O$ $[M+H]^+$ = 571, encontrado = 571.

Etapa 2: Un vial se cargó con 7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (40 mg, 0,07 mmol), trimetilboroxina (10 µl, 0,07 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (N) (5 mg, 0,007 mmol), K_3PO_4 (37,2 mg, 0,175 mmol), dioxano (0,8 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se roció con N_2, el vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 100 ºC durante 90 minutos. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml), y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 100 %/hexanos para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo.

EM IEN calc. para $C_{28}H_{33}ClN_6O$ $[M+H]^+$ = 505, encontrado = 505.

Etapas 3 y 4: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 11,2 (Etapas 2 y 3) y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{29}H_{34}ClN_7O_3$ $[M+H]^+$ = 564, encontrado = 564. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,77-3,86 (m, 2H), 3,63 (dd, *J* = 14,4, 3,0 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,78 (m, 1H), 0,59-0,72 (m, 6H), 0,49 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 0,28-0,38 (m, 2H).

Ejemplo 11.6 ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-(dimetilamino)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico

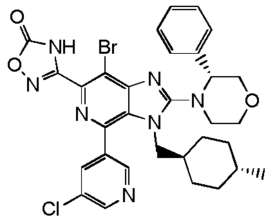
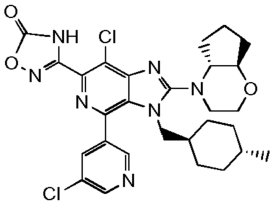
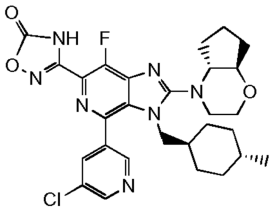
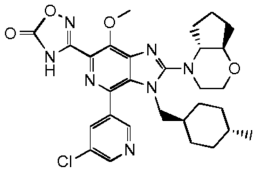
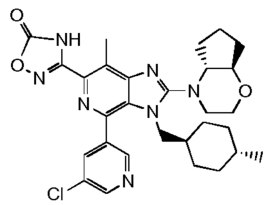


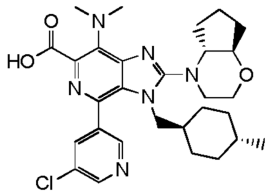
Etapa 1: Un vial seco, en una atmósfera de nitrógeno, se cargó con 7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 11,2, etapa 1; 50 mg, 0,095 mmol), CsF (101 mg, 0,666 mmol), dimetilamina (0,476 ml de una solución 2 M en THF, 0,952 mmol) y DMSO (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 100 %/hexanos para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-(dimetilamino)- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo.

EM IEN calc. para $C_{29}H_{36}ClN_7O$ $[M+H]^+$ = 534, encontrado = 534.
Etapa 2: A una suspensión de 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-(dimetilamino)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (31,8 mg, 0,06 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió NaOH (0,2 ml de una solución ac. 5 M, 1 mmol). La reacción se calentó a 70 ºC durante 60 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HOAc (60 µl, 1 mmol) seguido de DMSO (1,5 ml). Después de la sonicación y la filtración para retirar sólidos, el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa activada por masa (C-18) eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para proporcionar ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-(dimetilamino)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{29}H_{37}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ = 553, encontrado = 553. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,75 -8,77 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 12,0, 1,8 Hz, 1H), 3,75-3,81 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 3,03 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,64-0,73 (m, 6H), 0,34-0,46 (m, 3H).

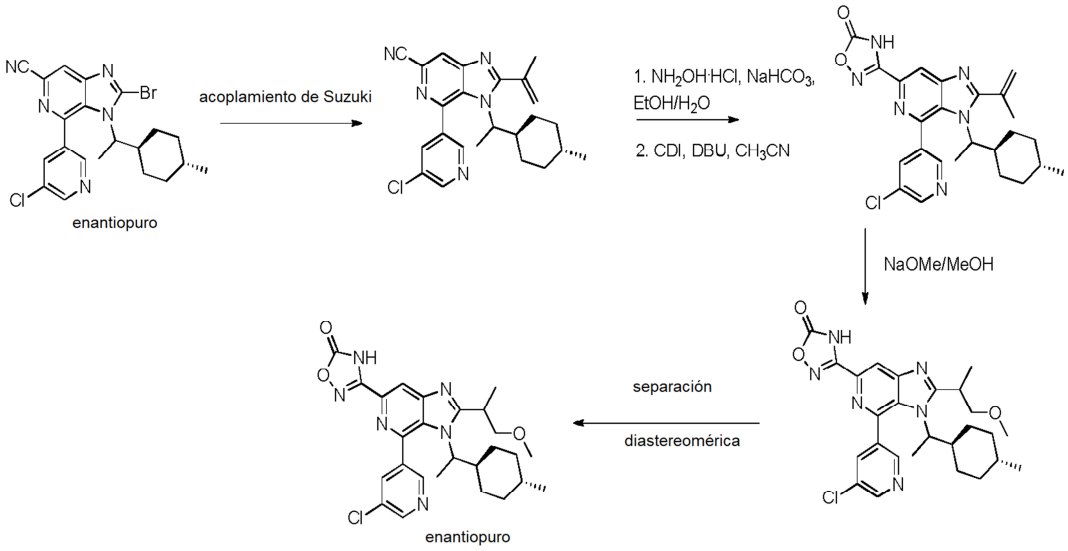
Los ejemplos en la Tabla 11 se prepararon como se han descrito anteriormente.

Tabla 11

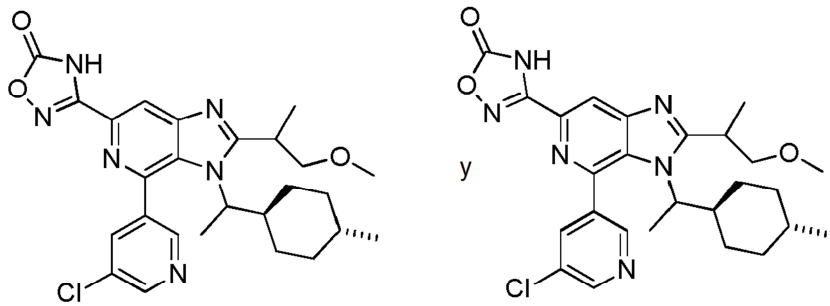
Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
11.1	2		3-{7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		664	664
11.2	1		3-{7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta [b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	584	584
11.3	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta [b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	568	568
11.4	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta [b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	580	580
11.5	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*, 7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	564	564

11.6	24		ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)- 7-(dimetilamino)-2-[(4a*R*, 7a*R*)-hexahidrociclopenta [b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico	TFA	553	553

Esquema 16



Ejemplos 12.1 y 12.2 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R* o *S*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S* o *R*)- 1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol- 5(4H)-ona



Enantiómero individual Enantiómero individual

Etapa 1: Un vial se cargó con el enantiómero que eluyó más rápido (enantiómero 1) de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 4.1, Etapa 3; 150 mg, 0,33 mmol), fosfato potásico (208 mg, 0,98 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (23,9 mg, 0,033 mmol). El tubo se evacuó y se cargó de nuevo con argón (3x). Se añadieron dioxano totalmente desgasificado (1,5 ml) y agua (0,15 ml), seguido de 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,078 ml, 0,392 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 50 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-(prop-1-en-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{24}H_{26}ClN_5$ $[M + H]^+$ 420, encontrada 420.

Etapa 2: Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (37,7 mg, 0,54 mmol), bicarbonato sódico (68,4 mg, 0,81 mmol) y agua (0,54 ml) en un vial y se agitó durante 15 minutos. Esta solución se añadió a un vial que

contenía 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-(prop-1-en-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (114 mg, 0,27 mmol) disuelto en etanol (1,3 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron concentró para proporcionar 4-(5-cloropiridin- 3-il)-*N*-hidroxi-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-(prop-1-en-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida. EM IEN calc. para $C_{24}H_{29}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 453, encontrada 453.

Etapa 3: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-hidroxi-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-(prop- 1-en-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (109 mg, 0,24 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (42,9 mg, 0,26 mmol) disuelto en acetonitrilo (1,6 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,144 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 0-15 %/diclorometano, gradiente lineal) para proporcionar 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-(prop-1-en-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{25}H_{27}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 479, encontrada 479. Etapa 4: Se recogió ron 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-(prop-1-en-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (107 mg, 0,22 mmol) en metanol (1,1 ml) a temperatura ambiente y se añadió metóxido sódico (25 % en peso en metanol, 1,3 ml, 5,58 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 75 ºC durante tres días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC preparativa (C-18) de fase inversa activada por masa (acetonitrilo:agua:modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2RS)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en forma de una sal TFA. EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$ 511, encontrada 511.

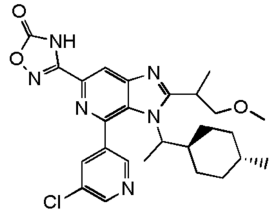
Los diastereómeros de 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2RS)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona se separaron mediante cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak AD-H, 21 x 250 mm, etanol al 20 % en CO_2) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R* o *S*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona y 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S* o *R*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

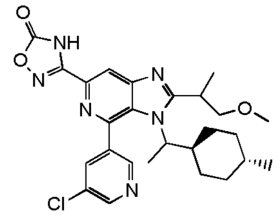
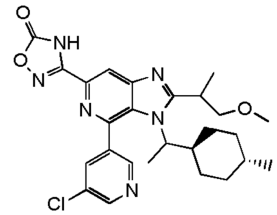
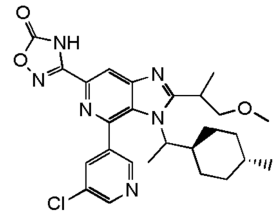
Diastereómero que eluyó más rápido: EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O3$ $[M + H]^+$ 511, encontrada 511. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,84 (t, *J* = 8,9, 1H), 3,78 (dd, *J* = 7,3, 10,8, 1H), 3,64 (dd, *J* = 5,2, 8,7, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,34 (d, *J* = 12,0, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,7, 3H), 0,98 (s, 1H), 0,81 - 0,74 (m, 1H), 0,73 (d, *J* = 6,4, 3H), 0,63 - 0,49 (m, 2H), 0,25 - 0,10 (m, 2H).

Diastereómero que eluyó más lento: EM IEN calc. para $C_{26}H_{31}ClN_6O_3$ $[M + H]^+$ 511, encontrada 511. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,4, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,21 (s, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,64 - 3,50 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 7,1, 3H), 1,39 (d, *J* = 11,9, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,5, 3H), 1,01 (s, 1H), 0,90 - 0,78 (m, 1H), 0,74 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,66 - 0,56 (m, 1H), 0,52 - 0,45 (m, 1H), 0,38 - 0,29 (m, 1H), 0,24 - 0,15 (m, 1H).

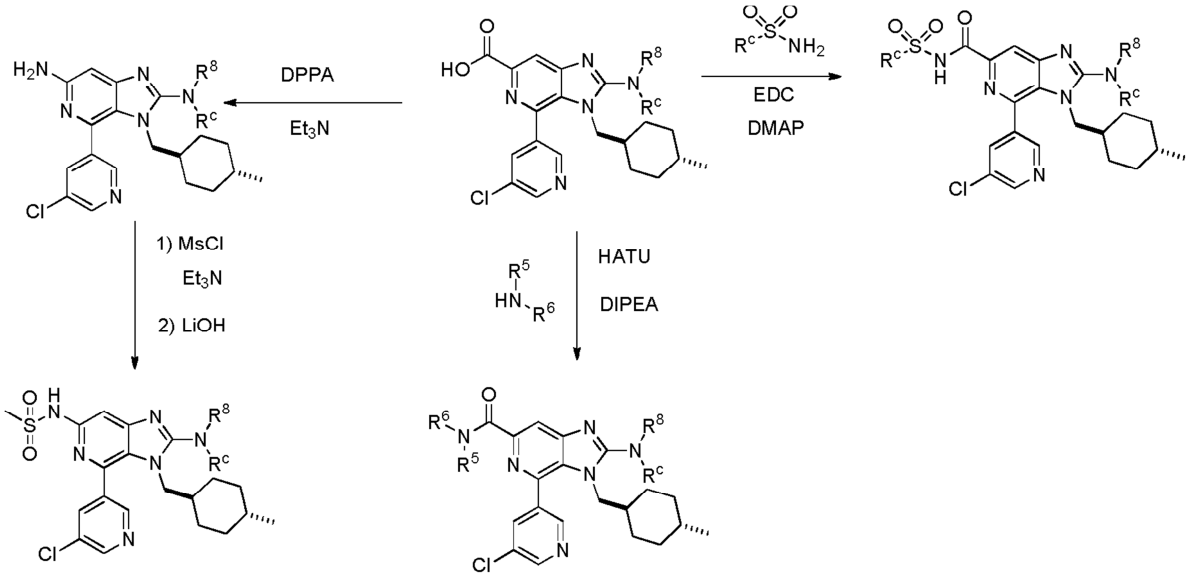
Los Ejemplos 12.3 y 12.4 se prepararon de la misma manera como los Ejemplos 12.1 y 12.2, partiendo del enantiómero que eluyó más lento (enantiómero 2) de 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*S* o *R*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 4.1, Etapa 3).

Tabla 12

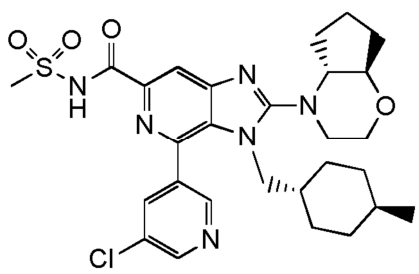
Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
12.1	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R* o *S*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)		511	511

12.2	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S* o *R*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)		511	511
12.3	44		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R* o *S*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*S* o *R*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 3)		511	511
12.4	161		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S* o *R*)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1*S* o *R*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 4)		511	511

Esquema 17



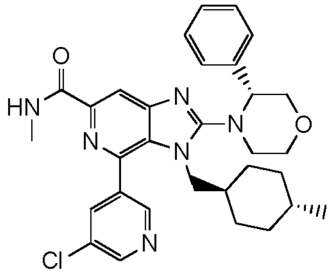
Ejemplo 13.1 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-N-(metilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida



A una mezcla agitada de ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)- 3-

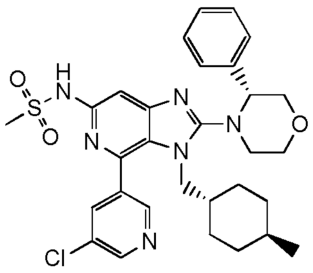
((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (Ejemplo 3.55, preparado a partir del Ejemplo 3.2, Etapa 3 usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1.1, Etapa 5; 93 mg, 0,183 mmol) y metanosulfonamida (34,8 mg, 0,366 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron DMAP (44,7 mg, 0,366 mmol) y EDC (70,2 mg, 0,366 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y HCl ac. 2 N antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C-18) de fase inversa activada por masa (acetonitrilo:agua:modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin- 4(4a*H*)-il)-3-((*trans*-4-metilciclohexil)metil)-N-(metilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida en forma de una sal TFA. EM IEN calc. para $C_{28}H_{35}ClN_6O_4S$ $[M + H]^+$ 587, encontrada 587. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1 H); 8,82 (s, 1 H); 8,57 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 3,96 (d, J = 14,9 Hz, 1 H); 3,79-3,88 (m, 2 H); 3,53-3,61 (m, 2 H); 3,39-3,41 (m, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,03 (m, 1 H); 2,81-2,87 (m, 1 H); 2,24-2,30 (m, 1 H); 1,84-1,89 (m, 1 H); 1,52-1,71 (m, 3 H); 1,34-1,43 (m, 2 H); 1,01-1,15 (m, 2 H); 0,76-0,84 (m, 1 H); 0,66-0,72 (m, 5 H); 0,59-0,61 (m, 1 H); 0,46-0,48 (m, 1 H); 0,35 (c, J = 12,4 Hz, 2 H).

Ejemplo 13.3 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida



A una solución de ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (Ejemplo 3.22, preparado a partir del Ejemplo 2.1, Etapa 4 usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1.1, Etapa 5; 50 mg, 0,09 mmol) en DMF (2,0 ml) se le añadieron HATU (15 mg, 0,11 mmol), DIPEA (0,03 ml, 0,18 mmol) y metilamina 2,0 M en MeOH (0,09 ml, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc y después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 10 %/CH_2Cl_2) proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-N-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,17-8,19 (m, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 3H), 4,66-4,69 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 4H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,10-1,19 (m, 1H), 0,82-0,99 (m, 2H), 0,74 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) 0,61-0,65 (m, 3H), 0,41-0,45 (m, 2H). EM APCI calc. para $C_{31}H_{35}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 559, encontrada 559.

Ejemplo 13,5 N-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}metanosulfonamida

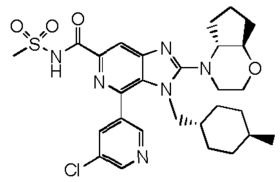
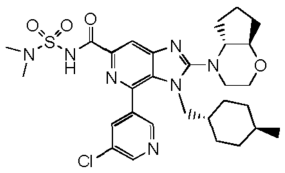
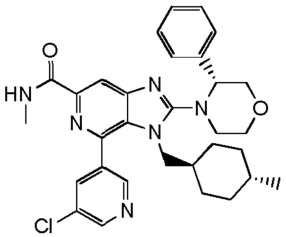
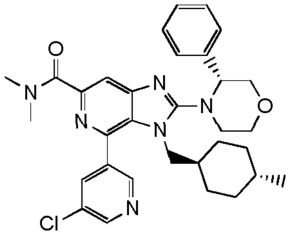


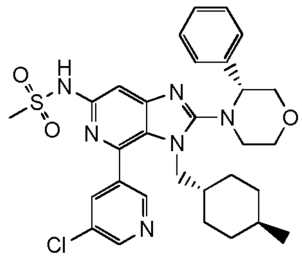
Etapa 1: A una solución de ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico (Ejemplo 3.22, preparado a partir del Ejemplo 2.1, Etapa 4 usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1.1, Etapa 5; 500 mg, 0,91 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió TEA (0,2 ml, 1,83 mmol) y la reacción se desoxigenó purgándose con nitrógeno durante 5 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió difenil fosforil azida (0,4 ml, 1,83 mmol) y el matraz de reacción se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se añadió H_2O (2 ml). De nuevo, el matraz de reacción se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 90 ºC durante 1,5 h. Después, la reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 2 %/CH_2Cl_2) para producir 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-amina. EM ES/APCI calc. para $C_{29}H_{33}ClN_6O$ $[M+H]^+$ 517, encontrada 517.

Etapa 2: A una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-amina (70 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió TEA (27 mg, 0,27 mmol) a 0 ºC seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (15 mg, 0,13 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción después se diluyó con CH_2Cl_2 (70 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera saturada (2 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y H_2O (0,5 ml) y después se añadió LiOH (20 mg, 0,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 90 %/éter de petróleo). El producto aislado se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (acetonitrilo:agua: modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v) para proporcionar N-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}metanosulfonamida (sal TFA). EM ES/APCI calc. para $C_{30}H_{35}ClN_6O_3S$ $[M+H]^+$ 595, encontrada 595. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,26 (s a, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,23 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,08-1,07 (m, 1H), 0,76-0,74 (m, 3H), 0,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,58-0,55 (m, 1H), 0,50-0,47 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H).

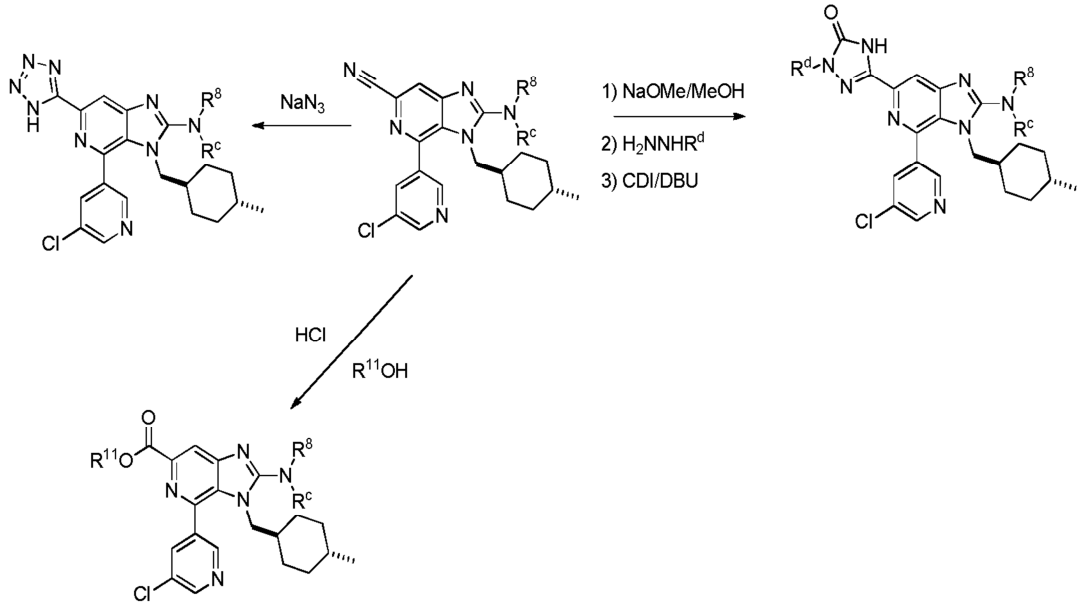
Los Ejemplos en la Tabla 13 (distintos de los Ejemplos 13.1, 13.3 y 13,5) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente.

Tabla 13

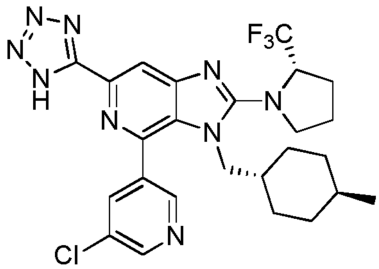
Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
13.1	1		4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*, 7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil] -N-(metilsulfonil)-3H-imidazo [4,5-c]piridina-6-carboxamida	TFA	587	587
13.2	2		4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(dimetilsulfamoil)-2-[(4a*R*, 7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil] -3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida	TFA	616	616
13.3	160		4-(5-cloropiridin-3-il)-N-metil- 3-[(trans-4-metilciclohexil) metil] -2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridina-6-carboxamida		559	559
13.4	175		4-(5-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil] -2-[(3R)- 3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida		573	573

13.5	122		N-{4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil) metil] -2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il} metanosulfonamida	TFA	595	595

Esquema 18

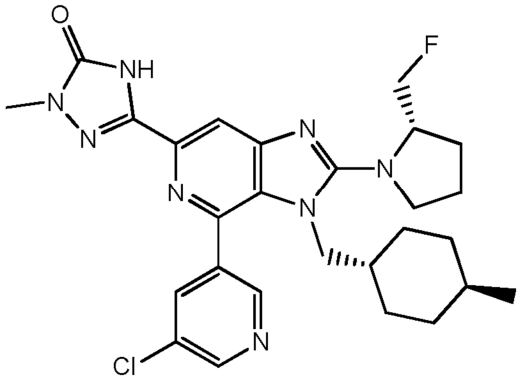


Ejemplo 14.1 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina



Un vial equipado con una barra agitadora se cargó con 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 3.3, Etapa 1) (67 mg, 0,133 mmol), azida sódica (87 mg, 1,332 mmol) y cloruro de amonio (72,0 mg, 1,345 mmol). Se añadió DMF (1,3 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2. Después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 120 ºC durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante HPLC de fase inversa activada por masa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 %, proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{25}H_{27}ClF_3N_9$ $[M + H]^+$ 546, encontrada 546. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 9,0, 14,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 5,5, 14,7 Hz, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,45 (dd, *J* = 1,4, 11,7 Hz, 2H), 1,23 - 1,13 (m, 1H), 1,13 - 1,04 (m, 1H), 1,02 - 0,94 (m, 1H), 0,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,71 - 0,56 (m, 3H), 0,57 - 0,46 (m, 2H).

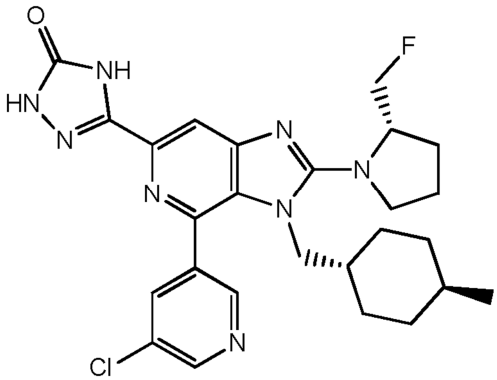
Ejemplo 14.2 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



Etapa 1: Se añadió metóxido sódico (5,20 mg, 0,096 mmol) a una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 3.1, Etapa 1; 150 mg, 0,321 mmol) en metanol (321 µl), y el vial se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró para proporcionar metil-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)- 2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carbimidato en bruto. EM IEN calc. para $C_{26}H_32ClFN_6O$ $[M + H]^+$ 499, encontrada 499. Este material se recogió en la Etapa 2 sin purificación adicional. Etapa 2: Se añadió metilhidrazina (79,2 µl, 1,502 mmol) a una solución de metil-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carbimidato en bruto (75 mg, 0,150 mmol) en metanol (1503 µl) en un vial, y la reacción se cerró herméticamente y se agitó a 50 ºC durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-N'-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboximidohidrazida en bruto. EM IEN calc. para $C_{26}H_{34}ClFN_8$ $[M + H]^+$ 513, encontrada 513. Este material se recogió en la Etapa 3 sin purificación adicional.

Etapa 3: Se añadieron CDI (26,5 mg, 0,164 mmol) y DBU (99 µl, 0,655 mmol) a una solución de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-N'-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboximidohidrazida en bruto (56,0 mg, 0,109 mmol) en acetonitrilo (1213 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación por HPLC de fase inversa activada por masa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 % proporcionó 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona impura (sal TFA). La purificación adicional mediante PTLC con MeOH al 5 %/DCM proporcionó 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona de 5 %. RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 3,7, 9,8 Hz, 0,5H), 4,63 - 4,49 (m, 2H), 4,44 (dd, *J* = 3,1,9,5 Hz, 0,5H), 3,86 (dd, *J* = 8,5, 14,8 Hz, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,53 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,25 - 1,16 (m, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H), 0,70 (dd, *J* = 9,1, 19,3 Hz, 3H), 0,70 - 0,61 (m, 1H), 0,61-0,46 (m, 4H). EM IEN calc. para $C_{27}H_{32}ClFN_8O$ $[M + H]^+$ 539, encontrada 539.

Ejemplo 14.3 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

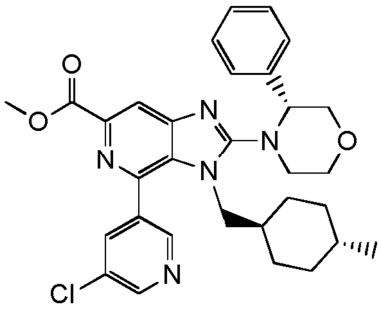


Etapa 1: Se añadieron carbazato de *terc*-butilo (106 mg, 0,802 mmol) y trietilamina (418 µl, 3,006 mmol) a una solución de metil-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-

imidazo[4,5-c]piridin-6-carbimidato en bruto (Ejemplo 14.2, Etapa 1; 50 mg, 0,100 mmol) en etanol (100 µl) en un vial, y la reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-((4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)(imino)metil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo en bruto. EM IEN calc. para $C_{30}H_{40}ClFN_8O_2$ $[M + H]^+$ 599, encontrada 599. Este material se recogió en la Etapa 2 sin purificación adicional.

Etapa 2: Una solución de 2-((4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)(imino)metil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo en bruto (19,0 mg, 0,032 mmol) en acetonitrilo (793 µl) se agitó a 80 ºC durante 72 h. La purificación de la reacción por HPLC de fase inversa activada por masa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1 % proporcionó 5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (sal TFA). RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 3,3, 9,9 Hz, 0,5H), 4,65 - 4,51 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 4,1,9,9 Hz, 0,5H), 3,90 (dd, *J* = 8,4, 14,9 Hz, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,55 (dd, *J* = 6,0, 14,9 Hz, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,27 - 1,19 (m, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 1,04 - 0,97 (m, 1H), 0,73 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,72 - 0,63 (m, 1H), 0,63 - 0,50 (m, 4H). EM IEN calc. para $C_{26}H_{30}ClFN_8O$ $[M + H]^+$ 525, encontrada 525.

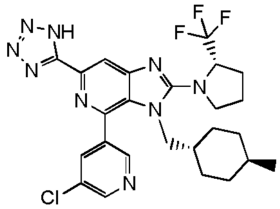
Ejemplo 14.5 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo

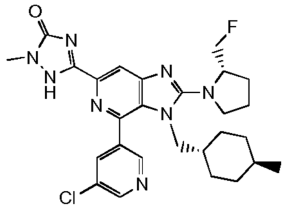
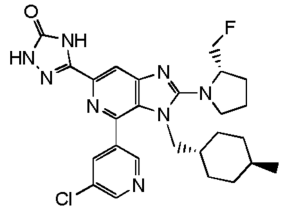
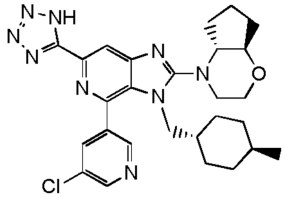
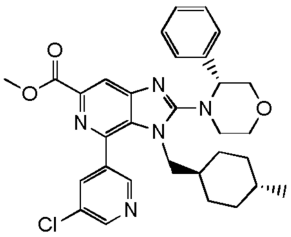
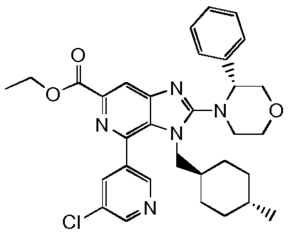


Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo 2.1, Etapa 4; 50 mg, 0,14 mmol) en HCl (3 M en MeOH; 10 ml) y se agitó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo. RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H) 7,41-7,43 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 3H), 4,67-4,69 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,69-3,70 (m, 2H), 3,31-3,56 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,10-1,19 (m, 1H), 0,82-0,99 (m, 2H), 0,74 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) 0,61-0,65 (m, 3H), 0,41-0,45 (m, 2H). EM APCI calc. para C31H34ClN5O3 $[M + H]^+$ 560, encontrada 560.

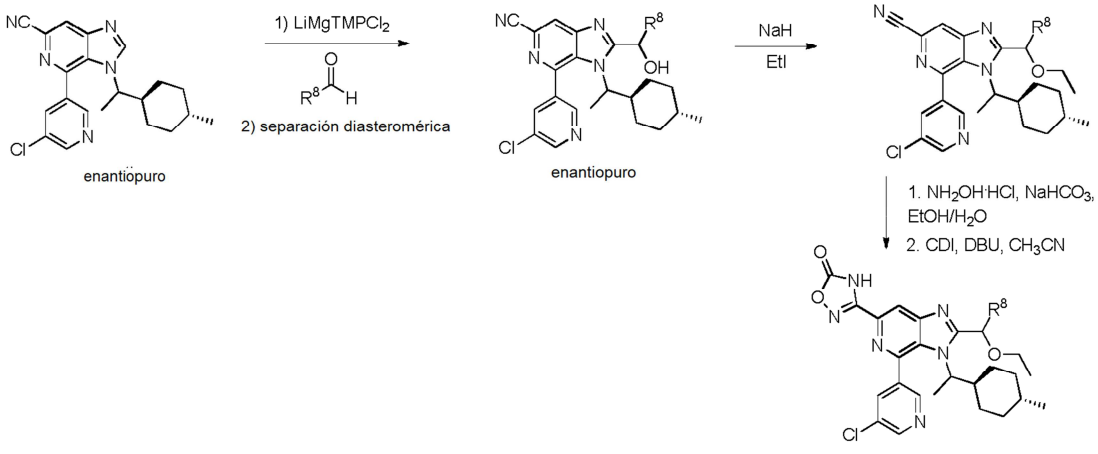
Los Ejemplos en la Tabla 14 (distintos de los Ejemplos 14.1, -14.3 y 14,5) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente.

Tabla 14

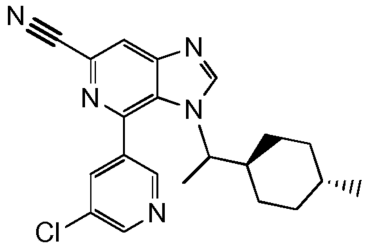
Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
14.1	<1		4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-2-[(2S)- 2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	TFA	546	546

14.2	20		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)- 2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il}-2-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona		539	539
14.3	10		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)- 2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	TFA	525	525
14.4	<1		4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*, 7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1 H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	TFA	534	534
14.5	28		4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c] piridina-6-carboxilato de metilo		560	560
14.6	53		4-(5-cloropiridin-3-il)- 3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridina-6-carboxilato de etilo		574	574

Esquema 19

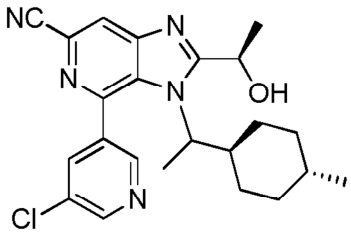


Ejemplo preparativo 15.1 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1S)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1R)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo



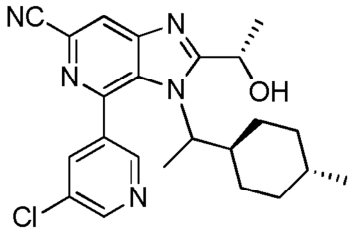
Se separó 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1RS)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo racémico (Ejemplo 4.1/4.2, Etapa 2) en sus enantiómeros usando cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Phenomenex, 21 x 250 mm, metanol al 25 % en CO_2) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3*H*-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. Enantiómero que eluyó más rápido: EM IEN calc. para $C_{21}H_{22}ClN_5$ $[M + H]^+$ 380, encontrada 380. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 1,7, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,57 - 1,28 (m, 7H), 1,11 - 0,97 (m, 1H), 0,72 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,70 - 0,46 (m, 5H). Enantiómero que eluyó más lento: EM IEN calc. para $C_{21}H_{22}ClN_5$ $[M + H]^+$ 380, encontrada 380. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 1,7, 1H), 3,69 (m, 1H), 1,58 - 1,28 (m, 7H), 1,11 - 0,96 (m, 1H), 0,72 (d, *J* = 6,5, 3H), 0,70 - 0,46 (m, 5H).

Ejemplo preparativo 15.2 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-hidroxietil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S* o *R*)-1-hidroxietil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo



enantiopuro

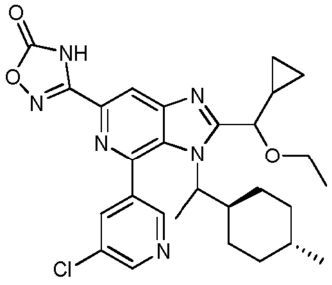
y



enantiopuro

Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 15,1, enantiómero que eluyó más lento; 400 mg, 1,053 mmol) en THF (10,4 ml) y se enfrió a -78 ºC en nitrógeno antes de añadirse un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro litio (Aldrich, 1 M en THF/tolueno, 2,32 ml, 2,32 mmol). Después de agitar a-78 ºC durante 1 h, se añadió acetaldehído (190 µl, 3,37 mmol) y la reacción se dejó en agitación a -78 ºC durante 1,5 h. Después, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-75 %/DCM) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-hidroxietil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo y 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*S* o *R*)-1-hidroxietil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. Diastereómero que eluyó más rápido: EM IEN calc. para $C_23H_{26}ClN_5O$ $[M + H]^+$ 424, encontrada 424. Diastereómero que eluyó más lento: EM IEN calc. para $C_{23}H_{26}ClN_5O$ $[M + H]^+$ 424, encontrada 424.

Ejemplo 15.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S* o *R*)-ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)



diastereómero enantiopuro individual

Etapa 1: Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 15,1, enantiómero que eluyó más lento; 580 mg, 1,53 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ciclopropanocarboxaldehído (0,396 ml, 5,34 mmol), seguido de un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro litio (Aldrich, 1 M en THF/tolueno, 3,05 ml, 3,05 mmol) y la reacción se agitó a -78 ºC. Después de 30 minutos, se añadió un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro litio adicional (Aldrich, 1 M en THF/tolueno, 1,5 ml, 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante unos 30 minutos más a -78 ºC. La reacción se interrumpió vertiéndose en 30 ml de NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 100 %/DCM proporcionó un primer y segundo diastereómero eluyente. 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*R* o *S*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo; Diastereómero 1 (que eluyó más rápido): EM IEN calc. para $C_{25}H_{28}ClN_5O$ [M + H]$^+$ 450, encontrada 450. 4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(*S o R*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina- 6-carbonitrilo; Diastereómero 2 (que eluyó más lento): EM IEN calc. para $C_{25}H_{28}ClN_5O$ [M + H]$^+$ 450, encontrada 450.

Etapa 2: Se disolvió 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S o R*)-ciclopropil(hidroxi)metil]-3-[(1*R o S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (diastereómero 2 (que eluyó más lento); 165 mg, 0,367 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió NaH (60 %, 29,3 mg, 0,733 mmol) seguido después de 5 minutos por yodoetano. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (5 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera (15 ml de cada una), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 60 %/hexanos proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S* o *R*)-ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM IEN calc. para $C_{27}H_{32}ClN_5O$ [M + H]$^+$ 478, encontrada 478.

Etapa 3: Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (38,7 mg, 0,556 mmol) en agua (1,5 ml) y se añadió bicarbonato sódico (70,1 mg, 0,835 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y se desprendió gas. Después, la solución se añadió a 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S* o *R*)-ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (133 mg, 0,278 mmol) suspendido en EtOH (3 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 ºC durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2x10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto, 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S o R*)-ciclopropil(etoxi)metil]-*N*-hidroxi-3-[(1*R o S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida, se usó en la Etapa 4. EM IEN calc. para $C_{27}H_{35}ClN_6O_2$ [M+H]$^+$ = 511, encontrado = 511.

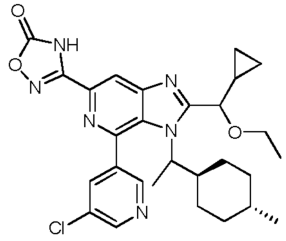
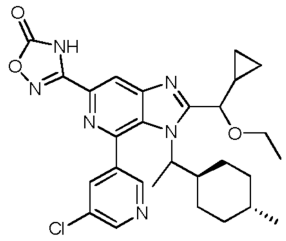
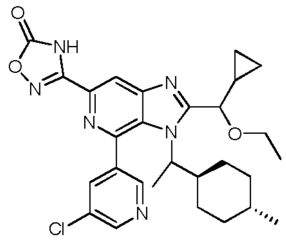
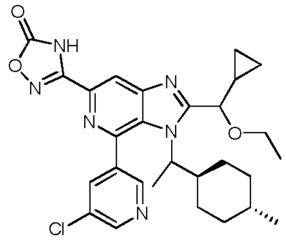
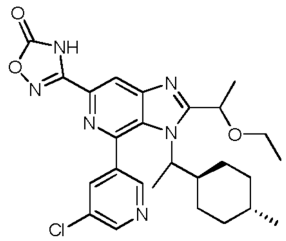
Etapa 4: A 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S o R*)-ciclopropil(etoxi)metil]-*N*-hidroxi-3-[(1*R o S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (143,2 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (91 mg, 0,560 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,169 ml, 1,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 0,25 M (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con 3:1 de hexanos:DCM que contenían MeOH al 2 % seguido de purificación adicional sobre gel de sílice con EtOAc del 50 al 100 %/hexanos para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S* o *R*)-ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM IEN calc. para $C_{28}H_{33}ClN_6O_3$ [M+H]$^+$ = 537, encontrado = 537. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 8,82 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 0,60-1,74 (m, 18H), 0,44-0,56 (m, 2H), 0,24-0,39 (m, 2H), -0,03-0,16 (m, 2H).

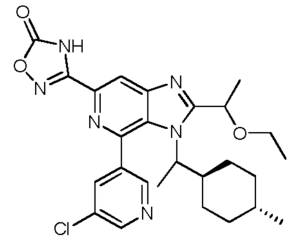
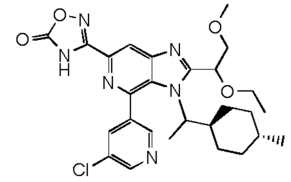
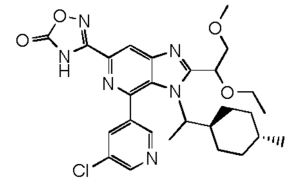
Los Ejemplos en la Tabla 15 (distintos del Ejemplo 15.1) se prepararon usando procedimientos que fueron análogos a aquellos descritos anteriormente. Se preparó el Ejemplo 15.2 a partir del diastereómero que eluyó más rápido (diastereómero 1) del Ej. 15.1, Etapa 1. Se prepararon los Ejemplos 15.3 y 15.4 partiendo del enantiómero que eluyó

más rápido del Ejemplo preparativo 15.1.

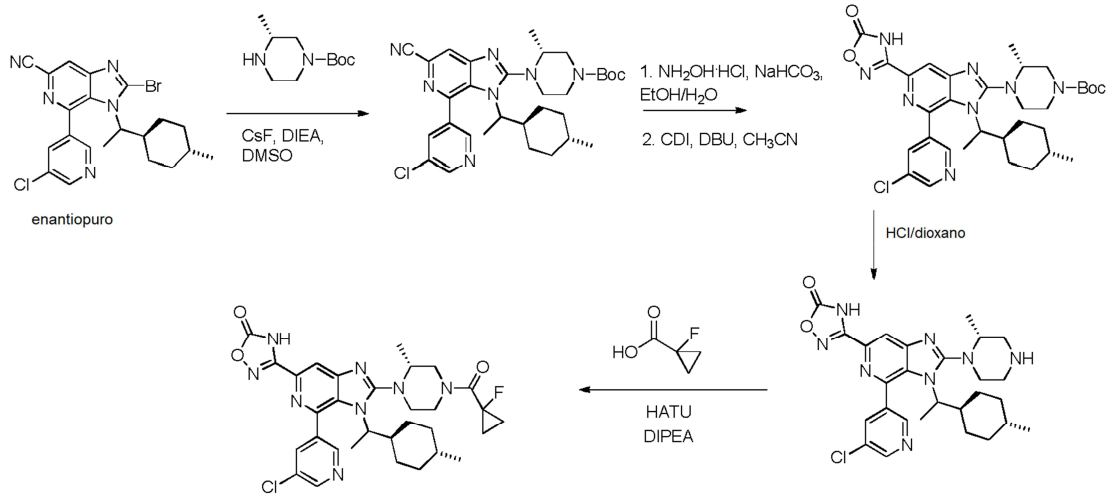
Se prepararon los Ejemplos 15.5-15.8 partiendo del enantiómero que eluyó más lento del Ejemplo preparativo 15.1.

Tabla 15

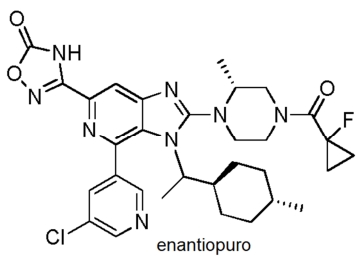
Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
15.1	<1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*S* o *R*)-ciclopropil(etoxi)metil]- 3-[(1*R* o *S*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (estereoisómero 1)		537	537
15.2	2		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*R* o *S*)-ciclopropil(etoxi)metil]- 3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans-4*-metilciclohexil)etil]-3*H*-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4*H*)-ona (estereoisómero 2)	TFA	537	537
15.3	13		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(*R* o *S*)-ciclopropil (etoxi)metil]- 3-[(1 *S* o *R*)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (estereoisómero 3)	TFA	537	537
15.4	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-*[(S* o *R*)-ciclopropil(etoxi)metil]- 3-[(1 *S* o *R*)-1-(*trans-4*-metilciclohexil)etil]-3*H*-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4*H*)-ona (estereoisómero 4)	TFA	537	537
15.5	4		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)-1-etoxietil]-3-[(1*R* o *S*)- 1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (estereoisómero 1)	TFA	511	511

15.6	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1*R* o *S*)-1-etoxietil]-3-[(1*R* o *S*)- 1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (estereoisómero 2)	TFA	511	511
15.7	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *R* o *S*)- 1-etoxi-2-metoxietil]-3-[(1 *R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil) etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 1)	TFA	541	541
15.8	3		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1 *S* o *R*)- 1-etoxi-2-metoxietil]-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil) etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (estereoisómero 2)	TFA	541	541

Esquema 20



Ejemplo 16,1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2-metilpiperazin-1-il}-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: A un vial para microondas se le añadieron 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (adquirido de Astatech) (155 mg, 0,776 mmol), 2-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (enantiómero que eluyó en primer lugar 1 a partir del Ejemplo 4.1/4.2, Etapa 3; 178 mg, 0,388 mmol), fluoruro de cesio (177 mg, 1,164 mmol), DMSO (1 ml) y DIEA (0,203 ml, 1,164 mmol). La reacción vial se tapó y se calentó a 100 ºC durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos para dar (3R)-4-{4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-[(1*R* o *SJ*-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calc. para $C_{31}H_{40}ClN_7O_2$ $[M + H]^+$ 578, encontrada 578.

Etapa 2: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 5), y partiendo de (3R)-4-{4-(5-cloropiridin-3-il)-6-ciano-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se preparó (3R)-4-{4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calc. para $C_{31}H_{43}ClN_8O_3$ $[M + H]^+$ 611, encontrada 611.

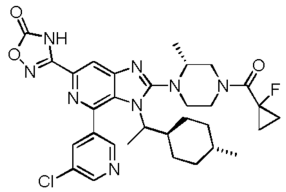
Etapa 3: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapa 6), y partiendo de (3R)-4-{4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se preparó (3R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM IEN calc. para $C_{32}H_{41}ClN_8O_4$ $[M + H]^+$ 637, encontrada 637.

Etapa 4: Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 0,718 ml, 2,9 mmol) se añadió a una solución en agitación de (3R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (61 mg, 0,096 mmol) en 1,4-dioxano (0,736 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal de HCl). EM IEN calc. para $C_{27}H_{33}ClN_8O_2$ $[M + H]^+$ 537, encontrada 537.

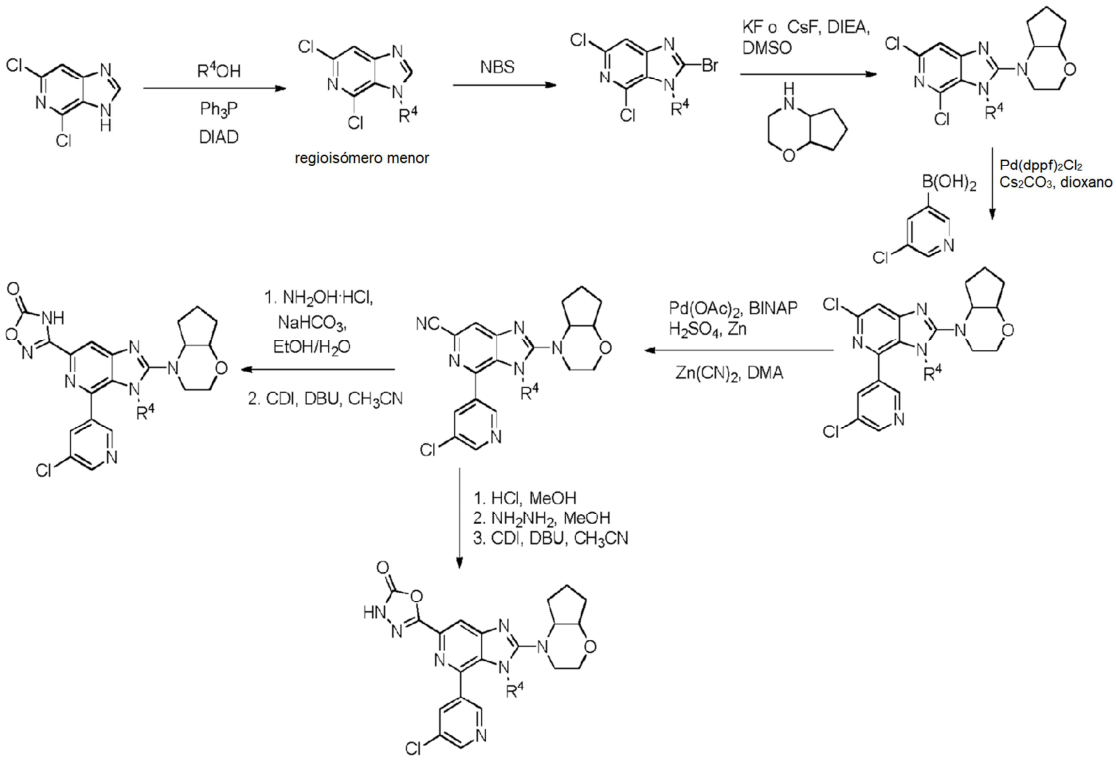
Etapa 5: Se añadieron ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (adquirido de Wuxi AppTec) (25,4 mg, 0,244 mmol), N,N-diisopropiletilamina (63,1 mg, 0,488 mmol) y HATU (93,0 mg, 0,244 mmol) a una solución a 0 ºC de 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal de HCl) (70,0 mg, 0,122 mmol) en DMF (1 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Después, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (fase inversa, C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %, para dar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2-metilpiperazin-1-il}-3-[(1*R* o *S*)-1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA). EM IEN calc. para $C_{31}H_{36}ClFN_8O_3$ $[M + H]^+$ 623, encontrada 623. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,2, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,06 - 3,39 (m, 5H), 3,00 - 2,83 (m, 1H), 2,08 - 1,82 (m, 1H), 1,66 - 0,65 (m, 20H), 0,54 - 0,09 (m, 4H).

El Ejemplo 16.1 se preparó como se ha descrito anteriormente.

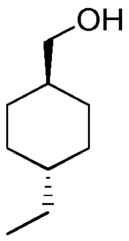
Tabla 16

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
16.1	1		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil] -2-metilpiperazin-1-il}-3-[(1*R* o *S*)- 1-(*trans*-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero individual)		623	623

Esquema 21

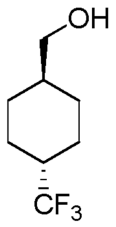


Ejemplo preparativo 17.1 (*trans*-4-etilciclohexil)metanol



se añadió gota a gota borano en THF (1 M, 64,1 ml, 64,1 mmol) a ácido *trans*-4-etilciclohexanocarboxílico (10,0 g, 64,1 mmol) en THF seco (100 ml) a -60 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio a 0 ºC, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener (*trans*-4-etilciclohexil)metanol. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,44 (d, *J* =6,0 Hz, 2 H); 1,85 - 1,70 (dd, *J* = 1,19, 10,5 Hz, 4H); 1,50-1,35 (m, 1H); 1,30-1,10 (m, 4H); 0,95-0,85 (m, 6H).

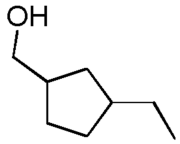
Ejemplo preparativo 17.2 [*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]metanol



Se añadió gota a gota BH_3 (100 ml, 0,1 mol, solución 1,0 M en THF) a una solución a 0 ºC de ácido trans-4-(trifluorometil}ciclohexanocarboxílico (19,6 g, 0,1 mol) en THF seco (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4,

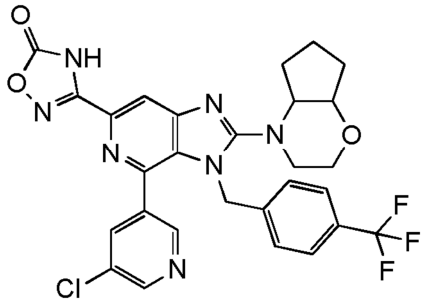
se filtró y se concentró para dar [trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metanol. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,48-3,47 (d, 2H), 2,00-1,89 (m, 5H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,05-0,96 (m, 2H).

Ejemplo preparativo 17.3 (3-etilciclopentil)metanol (mezcla de estereoisómeros cis y trans)



Etapa 1: A una solución en agitación de 3-etilciclopentanona (4,00 g, 35,7 mmol) en THF (70 ml) se le añadió LDA (2 M en THF, 22,8 ml, 46,4 mmol) a -78 ºC, y la reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (14,0 g, 39,2 mmol) en THF (70 ml) a -78 ºC. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, se interrumpió lentamente con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con MTBE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 10 al 100 %/hexanos) proporcionó trifluorometanosulfonato de 3-etilciclopent-1-en-1-ilo.
Etapa 2: A una solución en agitación de trifluorometanosulfonato de 3-etilciclopent-1-en-1-ilo (1,0 g, 4,08 mmol) en metanol (15 ml) y DMF (10 ml) se le añadieron $Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0,20 mmol), DPPF (226 mg, 0,40 mmol) y Et_3N (2,3 ml, 16,3 mmol) y la mezcla se desgasificó con CO durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de CO (globo) durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con MTBE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó 3-etilciclopent-1-enecarboxilato de metilo.
Etapa 3: A una solución en agitación de 3-etilciclopent-1-enecarboxilato de metilo(1,60 g, 10,3 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (100 mg), y la mezcla se purgó con hidrógeno durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (globo). Después la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar 3-etilciclopentanocarboxilato de metilo como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.
Etapa 4: A una solución en agitación de 3-etilciclopentanocarboxilato de metilo (1,50 g, 9,61 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LAH (1 M en THF; 9,6 ml, 9,6 mmol) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4 saturado, se filtró a través de una capa de celite, lavándose con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar (3-etilciclopentil) metanol (mezcla de isómeros *cis* y *trans*).

Ejemplo 17.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)



Etapa 1: Se combinaron 4,6-dicloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (500 mg, 2,6 mmol), PPh_3 (762 mg, 2,91 mmol) y THF (20 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de alcohol de 4-trifluorometil bencilo (513 mg, 2,91 mmol) en THF (5 ml) a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (587 mg, 2,91 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche en atmósfera de N_2. Después, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en EtOAc (20 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (500 mg, 2,91 mmol) a ta y la mezcla se agitó durante 3 h. El precipitado que se formó, se recogió por filtración y se aclaró con EtOAc. El precipitado recogido se suspendió en EtOAc (50 ml) y se agitó vigorosamente con $NaHCO_3$ acuoso sat. (5 ml) durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc del 20 % al 100 %/hexanos para obtener el isómero deseado, 4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,89 (s, 2 H). EM APCI

calc. para $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3$ $[M + H]^+$ 346, encontrada 346.

Etapa 2: Se añadió *N*-bromosuccinimida (352 mg, 1,98 mmol) a una solución de 4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (200 mg, 0,99 mmol) agitándose en cloroformo desgasificado (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con tiosulfato sódico acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 2-bromo-4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM APCI calc. para $C_{14}H_7BrCl_2F_3N_3$ $[M + H]^+$ 426, encontrada 426.

Etapa 3: A un vial se le añadieron 2-bromo-4,6-dicloro-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (200 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de octahidrociclopenta[b][1,4]oxazina (adquirido de Enamina); 147 mg, 0,9 mmol), fluoruro potásico (81 mg, 1,41 mmol), DIEA (246 µl, 1,41 mmol) y DMSO (2 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-60 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4,6-dicloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racemato). EM APCI calc. para $C_{21}H_{19}Cl_2F_3N_4O$ $[M + H]^+$ 471, encontrada 471.

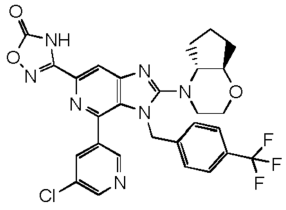
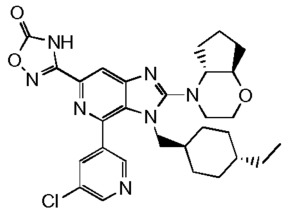
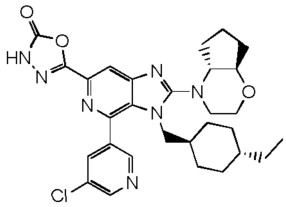
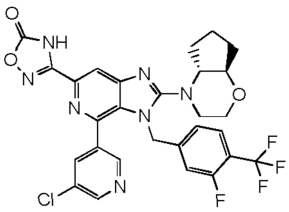
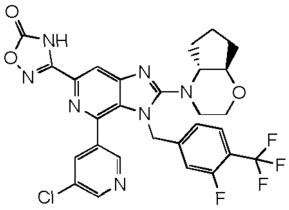
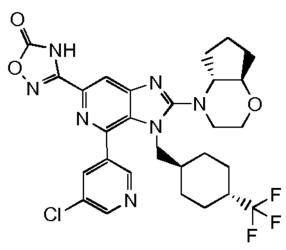
Etapa 4: Se combinaron 4,6-dicloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racemato, 180 mg, 0,38 mmol), ácido 5-cloropiridina-3-borónico (65,7 mg, 0,42 mmol), carbonato de cesio (617 mg, 1,9 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) (46,3 mg, 0,076 mmol) en un vial que se había secado al horno y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió dioxano (75 ml) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica). EM APCI calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2F_3N_5O$ $[M + H]^+$ 548, encontrada 548.

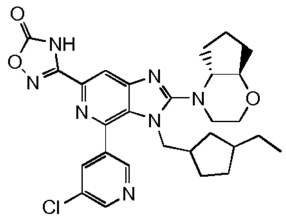
Etapa 5: Se pusieron acetato de paladio (II) (70 mg, 0,312 mmol) y (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (195 mg, 0,313 mmol) en un matraz seco. Se añadió *N,N*-dimetilacetamida (18,7 ml) y la mezcla se desgasificó durante tres minutos con nitrógeno. Se añadió ácido sulfúrico (0,015 ml) y la mezcla se desgasificó durante un adicional de tres minutos con nitrógeno. El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a un matraz separado purgado con nitrógeno que contenía 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica; 0,5 g, 0,9 mmol), cianuro de zinc (46 mg, 0,45 mmol) y zinc (6 mg, 0,09 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno durante cinco minutos, se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/hexanos, gradiente lineal) para proporcionar 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (racémico). EM APCI calc. para $C_{27}H_{22}ClF_3N_6O$ $[M + H]^+$539, encontrada 539.

Etapas 6 y 7: Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapas 5 y 6) y partiendo de 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (racémico), se preparó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol- 5(4H)-ona (racémica). RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,55 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,92 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 1H), 3,05 - 3,10 (m, 1H), 1,24 - 1,32 (m, 4H), 0,86 - 0,91 (m, 2H). EM APCI calc. para $C_{28}H_{23}ClF_3N_7O_3$ $[M + H]^+$ 598, encontrada 598.

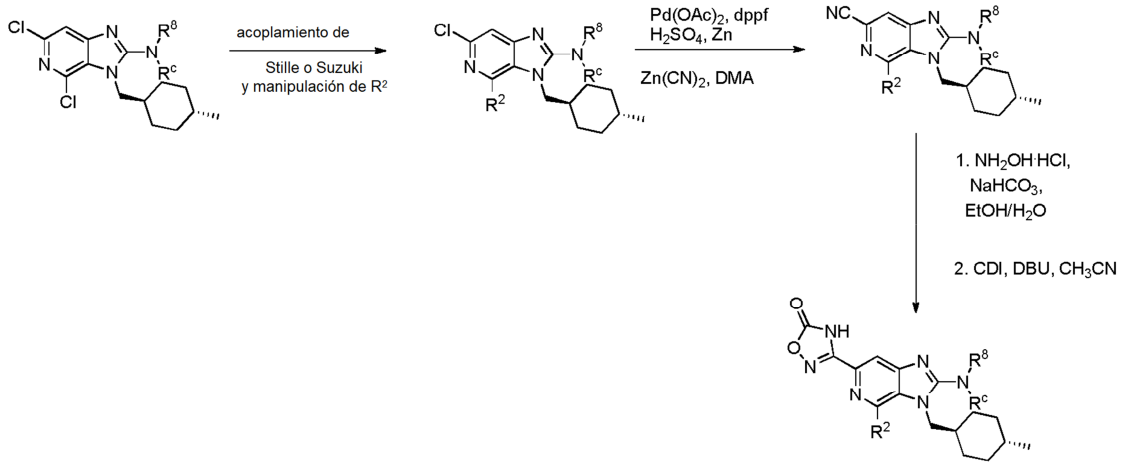
Los ejemplos en la Tabla 17 (distintos de Ejemplo 17,1) se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente.

Tabla 17

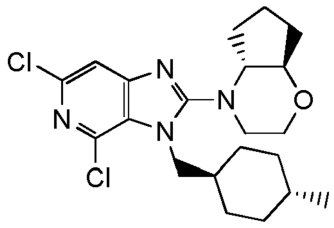
Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
17.1	39		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		598	598
17.2	5		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-etilciclohexil)metil]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta*[b]*[1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		564	564
17.3	25		5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-etilciclohexil)metil]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (racémica)		564	564
17.4	244		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b] [1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 1)		616	616
17.5	28		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b] [1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (enantiómero 2)		616	616
17.6	38		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)- 2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*] [1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-{[trans- 4-(trifluorometil)ciclohexil]metil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		604	604

17.7	16		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(3-etilciclopentil)metil]-2-[(4a*R*, 7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (mezcla de diastereómeros)		550	550

Esquema 22



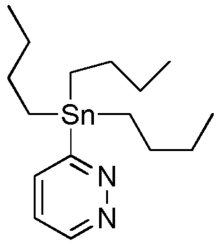
Ejemplo preparativo 18.1 4,6-dicloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina(racemic)



racémica

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 2.1 (Etapas 1 y 2) y partiendo de 4,6-dicloro-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo preparativo 2.3) y (trans)-octahidrociclopenta[b][1,4]oxazina•HCl (adquirido de Enamina), se preparó 4,6-dicloro-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica).

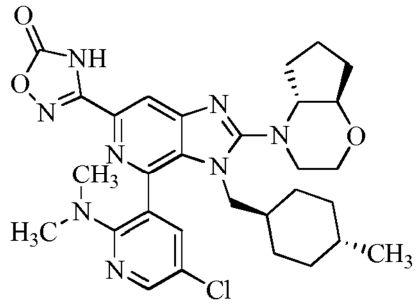
Ejemplo preparativo 18.2 3-(tributilestannanil)piridazina



En un tubo cerrado herméticamente se pusieron 3-bromopiridazina (1,0 g, 6,28 mmol) y hexabutildiestannano (3,6 ml, 6,28 mmol). Se añadió 1,4-dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante cinco minutos. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (153 mg, 0,018 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente, se filtró a través de celite, lavándose con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 10 %/éter de petróleo que contenía Et_3N al 0,1 % para proporcionar 3-(tributilestannil)piridazina. EM ES/APCI calc. para $C_{16}H_{30}N_2Sn$ $[M + H]^+$ 371, encontrado 371. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,72 (dd, *J* = 1,5, 2,4 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,62-1,53 (m, 8H), 1,39-1,33 (m, 6H), 1,31-1,19 (m, 5H), 0,95-0,90 (m, 8H).

Ejemplo 18.1 3-{4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)



racémica

Etapa 1: Se añadieron 4,6-dicloro-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica, 422 mg, 1 mmol), 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (340 mg, 2 mmol) y CS_2CO_3 (980 mg, 3 mmol) a dioxano desgasificado: agua (10 ml: 2 ml), seguido de la adición de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno] $PdCl_2$ (130 mg, 0,2 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante 24 horas. Se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 60 %/hexanos) para proporcionar 6-cloro-4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica). EM ES calc. para $C_{26}H_{30}Cl_2FN_5O$ $[M + H]^+$ 518, encontrada 518.

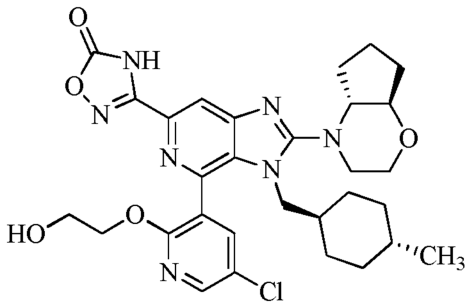
Etapa 2: A una solución de clorhidrato de dimetilamina (580 mg, 7,25 mmol) y bicarbonato sódico (812 mg, 9,67 mmol) en EtOH:agua (4 ml:2 ml) se le añadió 6-cloro-4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica) (125 mg, 0,24 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante 5 horas. Después, la reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 45 %/hexanos) proporcionó 5-cloro-3-{6-cloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina (racémica). EM ES calc. para $C_{28}H_{36}Cl_2N_6O$ $[M + H]^+$ 543, encontrada 543. Etapa 3: Un vial se cargó con H_2SO_4 (6 mg, 0,005 mmol) y DMA (3 ml) y se desgasificó con N_2 durante 3 minutos. Se añadieron $Pd(OAc)_2$ (13,5 mg, 0,005 mmol) y dppf (33,4 mg, 0,005 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 1 ml de esta solución a un segundo vial que contenía 5-cloro-3-{6-cloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-*N,N*-dimetilpiridin-2-amina (racémica, 81 mg, 0,14 mmol), $Zn(CN)_2$ (7,8 mg, 0,06 mmol) y Zn (1,0 mg, 0,014 mmol) en una atmósfera de N_2. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 95 ºC durante 18 horas. Se añadió agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) para proporcionar 4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (racémico). EM ES calc. para $C_{29}H_{36}ClN_7O$ $[M + H]^+$ 534, encontrada 534.

Etapa 4: Se disolvieron clorhidrato de hidroxilamina (4,3 mg, 0,07 mmol) y bicarbonato sódico (7 mg, 0,08 mmol) en agua (0,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, permitiéndose que el gas se desprendiera. Después, esta solución se añadió a una solución de 4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin- 4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo (racémico, 26 mg, 0,05 mmol) en etanol (0,2 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (2 ml). El sólido se retiró por filtración para proporcionar 4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (en bruto) (racémica). EM ES calc. para $C_{29}H_{39}ClN_8O_2$ $[M + H]^+$ 567, encontrada 567.

Etapa 5: A una solución de 4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-*N*-hidroxi-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboximidamida (racémica, 22 mg, 0,075 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (12 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió 1,8-diazabiciclounde-7-eno (23 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La

reacción después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 10 %/CH_2Cl_2) para proporcionar 3-{4-[5-cloro- 2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica). La RMN mostró una mezcla 8:2 de rotámeros, RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) (para el rotámero principal) δ 8,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,76-4,04 (m, 3H), 3,35-3,51 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,53 (s, 6H), 2,34 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 3H), 1,44-1,56 (m, 3H), 1,12-1,24 (m, 3H), 0,71-0,84 (m, 7H), 0,50-0,62 (m, 2H). EM ES calc. para $C_{30}H_{37}ClN_8O_3$ $[M + H]^+$ 593, encontrada 593

Ejemplo 18.4 3-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-[(*trans*-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)



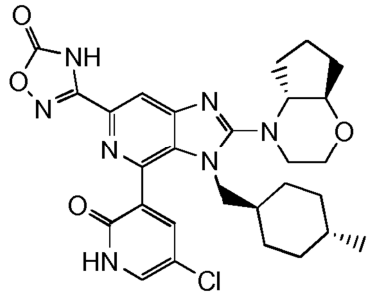
racémica

Etapa 1: Se añadió NaH (24 mg, 0,6 mmol) a una solución de 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etanol (70 mg, 0,4 mmol) en DMF (1,0 ml) a 0 ºC, y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Una solución de 6-cloro-4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-2-[(*trans*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica, Se añadió el Ejemplo 18.1, Etapa 1; 100 mg, 0,2 mmol) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo usando EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con EtOAc del 0 al 50 %/hexano proporcionó 4-[2-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-5-cloropiridin-3-il]-6-cloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica). EM APCI calc. para $C_34H49Cl2N_5O_3Si$ $[M + H]^+$ 674, encontrada 674.

Etapas 2-4: Siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 18.1 (Etapas 3-5), y partiendo con 4-[2-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-5-cloropiridin-3-il]-6-cloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica), se preparó 3-{4-[2-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-5-cloropiridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin- 4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica).

Etapa 5: Se añadió TBAF (0,1 ml, 1 M en THF, 0,1 mmol) a una solución de 3-{4-[2-(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-5-cloropiridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica, 20 mg, 0,027 mmol) en THF (1,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2/IPA (4:1, 15 ml) y se lavó dos veces usando agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice con MeOH del 0 al 10 %/CH_2Cl_2 proporcionó 3-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s a, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,90 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,45-3,74 (m, 2H), 3,17-3,32 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,39 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 6H), 1,02-1,32 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,42-0,60 (m, 2H). EM ES calc. para $C_{30}H_{36}ClN_7O_5$ $[M - 1]^-$ 608, encontrada 608.

Ejemplo 18.9 (ilustrativo) 5-cloro-3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona



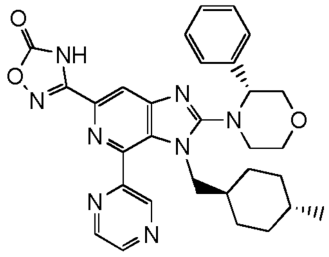
Etapa 1: Se añadieron 4,6-dicloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica, 460 mg, 1,08 mmol), ácido (2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il)borónico (adquirido de Combi-Blocks Inc.; 372 mg, 1,41 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (5 ml, 10 mmol) a 1,2-dimetoxietano desgasificado (15 ml), seguido de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (159 mg, 0,2 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC durante 6 horas. Se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío.* El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 %/hexanos) para proporcionar 4-[2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il]-6-cloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica). EM ES calc. para $C_{33}H_{37}Cl_2N_5O_2$ $[M + H]^+$ 606, encontrada 606.

Etapa 2: Se pusieron 4-[2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il]-6-cloro-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (racémica, 450 mg, 0,74 mmol), cianuro de zinc (43 mg, 0,37 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (128 mg, 0,11 mmol) en un vial seco. Se añadió DMA desgasificada (4 ml) a la reacción, y la reacción se puso en una atmósfera de Ar, se cerró herméticamente y se calentó a 90 ºC durante 12 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente agua fría. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) proporcionó 4-[2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo como una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron en una columna OD quiral usando IPA al 2 %/heptanos al 98 %. EM ES calc. para $C_{34}H_{37}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 597, encontrada 597.

Etapas 3 y 4: Partiendo del enantiómero que eluyó en primer lugar de 4-[2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo, se preparó 3-{4-[2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il]-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona usando procedimientos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 18.1 (Etapas 4 y 5)

Etapa 5: A una solución de 3-{4-[2-(benciloxi)-5-cloropiridin-3-il]-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (23 mg, 0,03 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro a 0 ºC, Se añadieron Et_3SiH (0,029 ml, 0,18 mmol) y $PdCl_2$ (2 mg, 0,01 mmol). La reacción se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas y después se concentró. El residuo se purificó en una columna C-18 eluyendo con agua al 40 %/acetonitrilo al 60 % para proporcionar 5-cloro-3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,49-1,82 (m, 6H), 1,19-1,25 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,57-0,74 (m, 3H). EM ES calc. para $C_{28}H_{32}ClN_7O_4$ $[M + H]^+$ 566, encontrada 566.

Ejemplo 18.15 3-{3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



Etapa 1: En un tubo cerrado herméticamente se pusieron 4,6-dicloro-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-

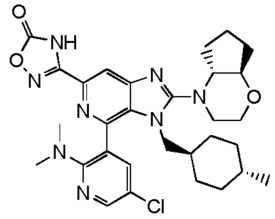
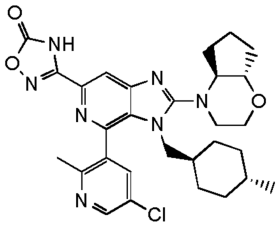
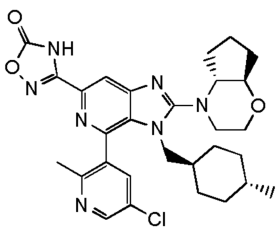
fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 2.1, Etapa 2; 700 mg, 1,52 mmol), 4-(tributilestannil)piridazina (619 mg, 1,67 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl_2, diclorometano (68 mg, 0,084 mmol). Se añadió dioxano (8 ml) que se había purgado con nitrógeno. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 25-40 %/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 6-cloro-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES/APCI calc. para $C_{28}H_{31}ClN_6O$ $[M + H]^+$ 503, encontrada 503.

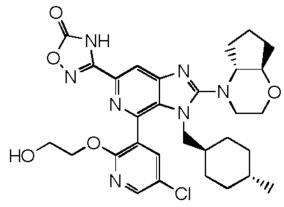
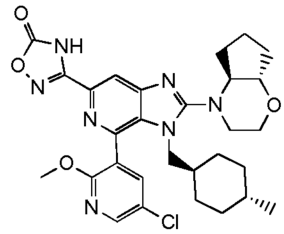
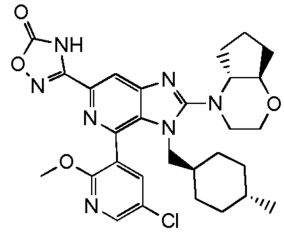
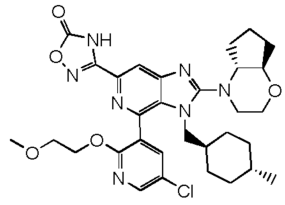
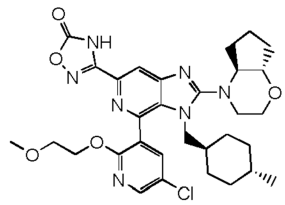
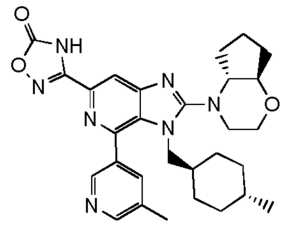
Etapa 2: A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron 6-cloro-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (250 mg, 0,497 mmol) y $Zn(CN)_2$ (46 mg, 0,397 mmol). Se añadió DMF (4 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió un complejo de Pd(dppf)Cl_2 diclorometano (20,2 mg, 0,024 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 140 ºC durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30-45 %/éter de petróleo como eluyente para proporcionar 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{29}H_{31}N_7O$ $[M + H]^+$ 494, encontrada 494.

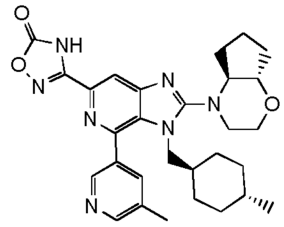
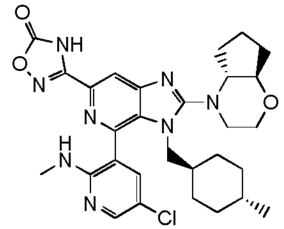
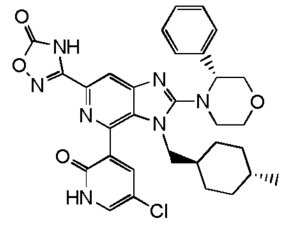
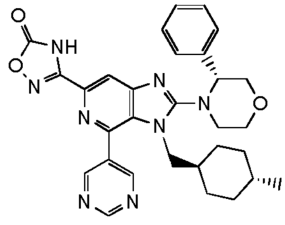
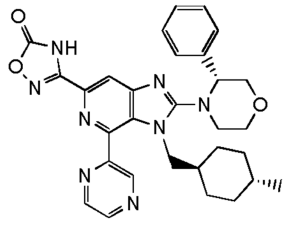
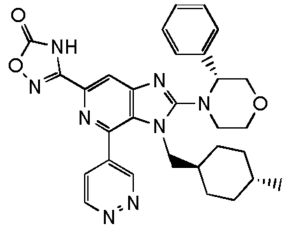
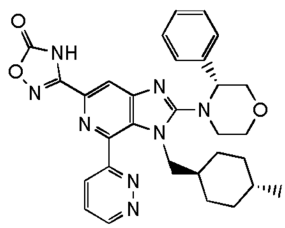
Etapas 3 y 4: Usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 2.1 (Etapas 5 y 6), se convirtió 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-{3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM ES/APCI calc. para $C_{30}H_{32}N_8O_3$ $[M + H]^+$ 553, encontrada 553. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,91 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,0, 5,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,31-7,21 (m, 3H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,07-3,82 (m, 5H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,77-0,42 (m, 8H), 0,37-0,34 (m, 2H).

Los ejemplos en la Tabla 18 (distintos de los Ejemplos 18.1, 18.4, 18.9 y 18.15) se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente. En algunos casos, los enantiómeros se separaron usando columnas quirales y técnicas de separación convencionales.

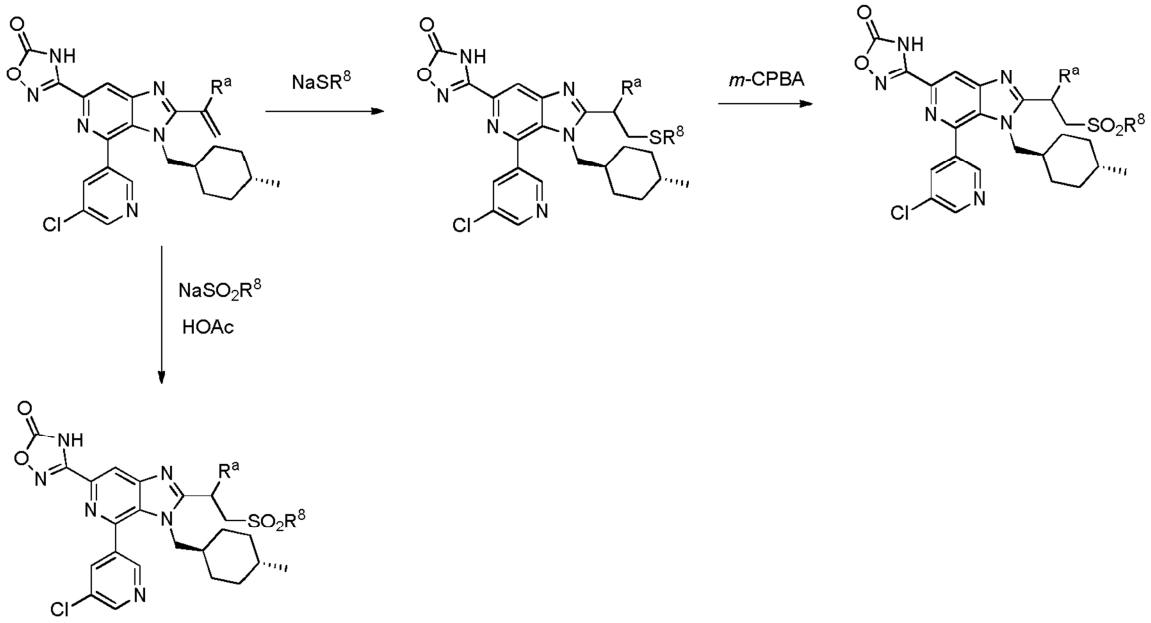
Tabla 18

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
18.1	2		3-{4-[5-cloro-2-(dimetilamino) piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		593	593
18.2	33		3-{4-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta [b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		564	564
18.3	1		3-{4-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		564	564

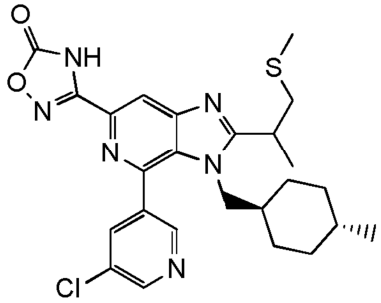
18.4	1		3-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta [*b*] [1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		608 (M-1)	608 (M-1)
18.5	24		3-{4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta [*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		580	580
18.6	1		3-{4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta [*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		580	580
18.7	1		3-{4-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi}piridin-3-il]- 2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta [b][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		624	624
18.8	21		3-{4-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		624	624
18.10	2		3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-4-(5-metilpiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona		528 (M-1)	528 (M-1)

18.11	210		3-{2-[(4a*S*,7a*S*)-hexahidrociclopenta [*b*][1,4] oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-4-(5-metilpiridin-3-il)-3*H*-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona		528 (M-1)	528 (M-1)
18.12	2		3-{4-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta [*b*] [1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)		579	579
18.13	1		5-cloro-3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona		602	602
18.14	65		3-{3-[(trans-4-metilciclohexil) metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-pirimidin-5-il-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona		553	553
18.15	119		3-{3-[(*trans-4*-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	553	553
18.16	72		3-{3-[(*trans-4*-metilciclohexil) metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(piridazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	553	553
18.17	112		3-{3-[(*trans-4*-metilciclohexil) metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(piridazin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona	TFA	553	553

Esquema 23

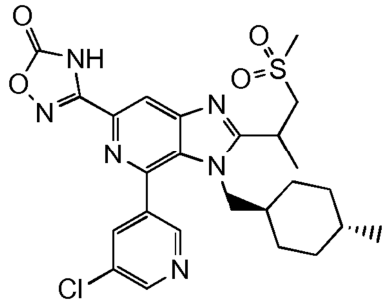


Ejemplo 19.1 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfanil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)



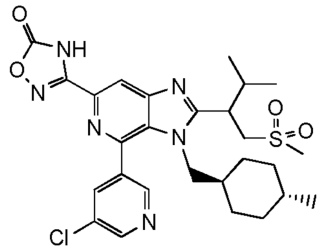
Se recogió 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metiletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin- 6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sintetizada de una manera similar al Ejemplo 9.1; 100 mg, 0,22 mmol) en MeOH (1,5 ml) a temperatura ambiente y se añadió tiometóxido sódico (376 mg, 5,4 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 ºC durante 2 horas. Después, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAC del 0 al 100 %/hexanos) para proporcionar 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfanil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69-8,74 (m, 1H), 8,57-8,62 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 3,71-3,93 (m, 2H), 3,22-3,38 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,08-1,21 (m, 1H), 0,85-1,07 (m, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,66-0,75 (m, 1H), 0,47-0,66 (m, 2H); EM ES calc. para $C_{25}H_{29}ClN_6O_2S$ $[M + H]^+$ 513, encontrada 513.

Ejemplo 19.2 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1 - metil-2-(metilsulfonil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)



A 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfanil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 19,1, 10 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió m-CPBA (10 mg, 0,06 mmol) a 0 ºC, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ºC y después durante 14 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía de fase inversa C-18 (CH_3CN del 0 al 100 %/H_2O) proporcionó 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfonil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato). RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,72-8,85 (m, 2H), 8,24-8,35 (m, 2H), 3,81-4,17 (m, 4H), 3,48-3,79 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,99-2,14 (m, 1H), 1,46-1,65 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,02-1,37 (m, 3H), 0,82-1,02 (m, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,44-0,68 (m, 2H); EM ES calc. para $C_{25}H_{29}ClN_6O_4S$ [M + H]$^+$ 545, encontrada 545.

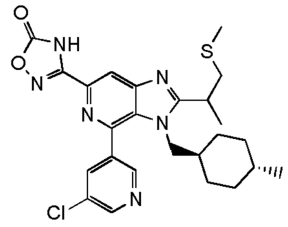
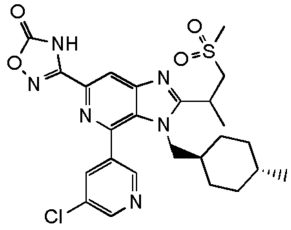
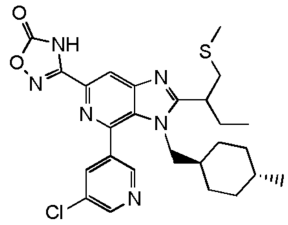
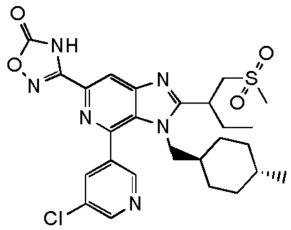
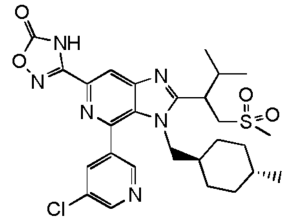
Ejemplo 19.5 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-metil-1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)



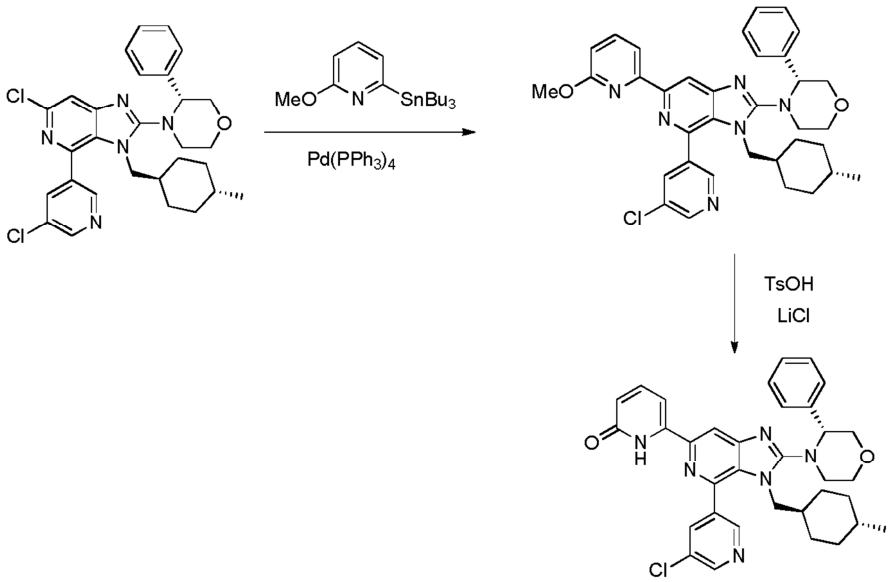
A una solución en agitación de 3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-metilbut-1-en-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sintetizada de una manera similar al Ejemplo 9.1; 20 mg, 0,046 mmol) en etanol seco (0,7 ml) se le añadió metanosulfinato sódico (47 mg, 0,46 mmol) seguido de ácido acético (27 µl, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC prep. de fase inversa (Kromasil C18, agua/MeOH + TFA al 0,1 %) para dar 3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-metil-1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (sal TFA, racemato). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,90 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), δ 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,67 - 3,64 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,70 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,78 - 0,41 (m, 6H). EM ES/APCI calc. para $C_{27}H_{33}ClN_6O_4S$ [M + H]$^+$ 573, encontrada 573.

Los ejemplos en la Tabla 19 (distintos de los Ejemplos 19.1, 19,2 y 19.5) se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente.

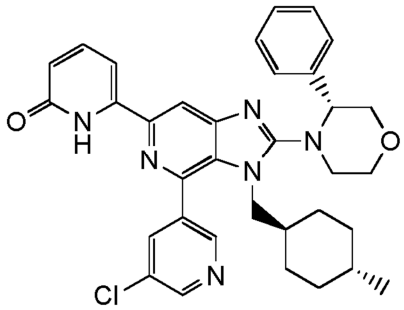
Tabla 19

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
19.1	7		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfanil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		513	513
19.2	37		3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsufonil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		545	545
19.3	2		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-{1-[(metilsulfanil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		527	527
19.4	7		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-{1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]- 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racemato)		559	559
19.5	5		3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-{2-metil-1-[(metilsulfonil)metil] propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (racémica)	TFA	573	573

Esquema 24



Ejemplo 20.1 (ilustrativo) 6-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin- 4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}piridin-2(1H)-ona

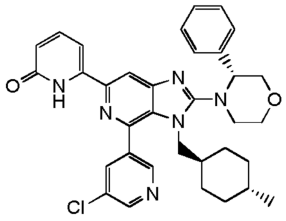


Etapa 1: Una mezcla de 6-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 2.1, Etapa 3; 130 mg, 0,242 mmol), 2-metoxi-6-(tri-n-butilestannil)piridina (122 mg, 0,308 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (28,0 mg, 0,0242 mmol) en DMF (2,9 ml) se desgasificó y se calentó a 100 ºC durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de KF (10 ml), agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 50 %/hexanos) proporcionó 4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES calc. para $C_{35}H_{37}ClN_6O_2$ $[M + H]^+$ 609, encontrada 609.

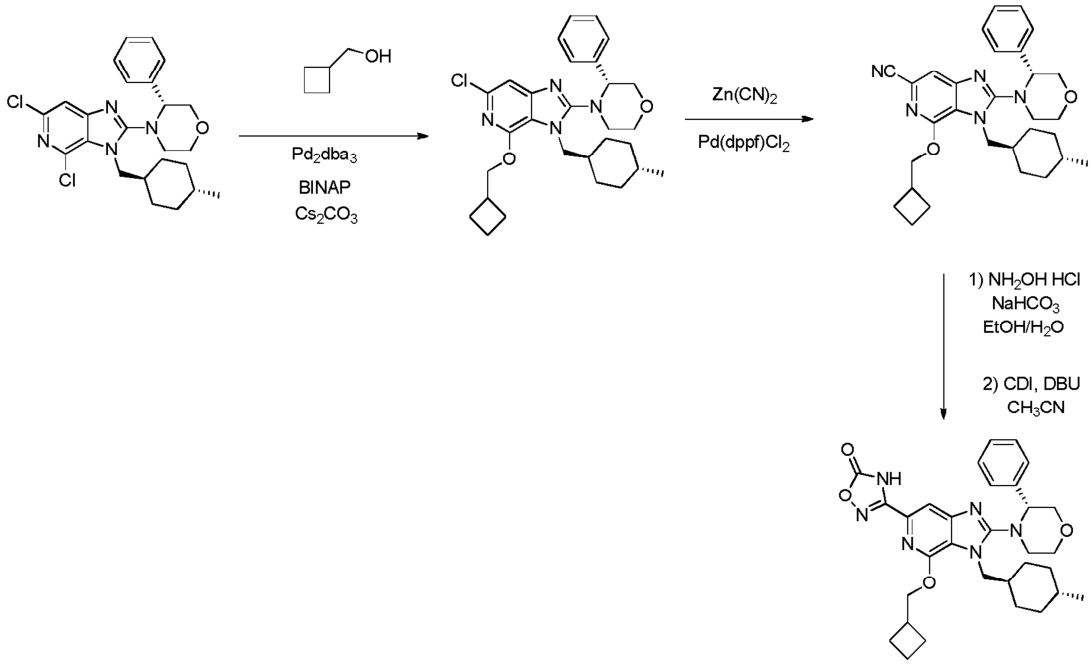
Etapa 2: Una mezcla de 4-(5-cloropiridin-3-il)-6-(6-metoxipiridin-2-il)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)- 3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (63,0 mg, 0,104 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (198 mg, 1,04 mmol) y cloruro de litio (44,1 mg, 1,04 mmol) en DMA (1,0 ml) se calentó a 100 ºC durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La purificación del residuo sobre una columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 del 0 al 10 %/MeOH) proporcionó 6-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}piridin-2(1H)-ona. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,69 (s a, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 6,79-6,86 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 2H), 3,92-4,07 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,36-3,54 (m, 3H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,02-1,18 (m, 1H), 0,80-0,94 (m, 1H), 0,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,55-0,71 (m, 4H), 0,36-0,52 (m, 2H). EM ES calc. para $C_{34}H_{35}ClN_6O2$ $[M + H]^+$ 595, encontrada 595.

El Ejemplo 20.1 se preparó como se ha descrito anteriormente.

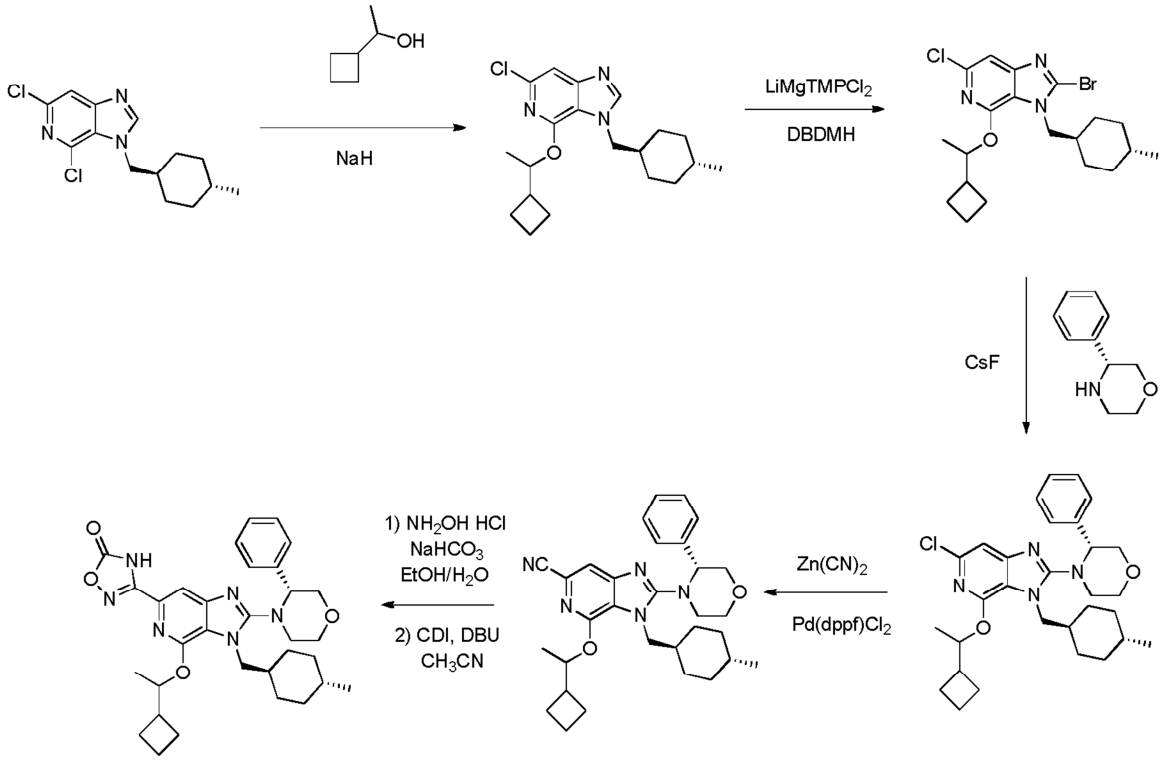
Tabla 20

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
20.1	70		6-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans- 4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)- 3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}piridin-2(1H)-ona		595	595

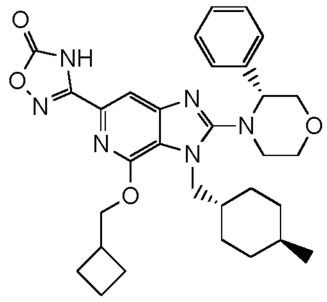
Esquema 25



Esquema 26



Ejemplo 21.1 3-{4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

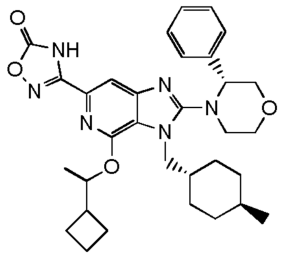


Etapa 1: A una solución de 4,6-dicloro-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo 2.1, Etapa 2; 400 mg, 0,87 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron ciclobutilmetanol (337 mg, 3,92 mmol), Cs_2CO_3 (848 mg, 2,61 mmol) y BINAP (108 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó purgándose con nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió Pd_2dba_3 (159 mg, 0,17 mmol). La reacción se desoxigenó de nuevo durante 5 minutos purgándose con nitrógeno. El matraz de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (60 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), seguido de salmuera saturada (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc al 30 %/éter de petróleo) para producir 6-cloro-4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(*trans*- 4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES/APCI calc. para $C_{29}H_{37}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 509, encontrada 509.

Etapa 2: A una solución de 6-cloro-4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina (120 mg, 0,23 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió $Zn(CN)_2$ (83 mg, 0,70 mmol), y la mezcla se desoxigenó purgándose con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió un aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ diclorometano (57,7 mg, 0,07 mmol) y la reacción se desoxigenó de nuevo durante 5 minutos. El matraz de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 140 ºC durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) seguido de una solución saturada de salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 %/éter de petróleo) para producir 4-(ciclobutilmetoxi)- 3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo. EM ES/APCI calc. para $C_{30}H_{37}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 500, encontrada 500.

Etapas 3 y 4: Usando procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 2.1 (Etapas 5 y 6), se convirtió 4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carbonitrilo en 3-{4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona. EM ES/APCI calc. para $C_{31}H_{38}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 559, encontrada 559. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 4,60-4,54 (m, 2H), 4,43 (dd, *J* = 6,7, 11,0 Hz, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 3H), 1,20-1,16 (m, 1H), 1,01-0,99 (m, 2H), 0,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,80-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 21.2 3-{4-(1-ciclobutiletoxi)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (mezcla de diastereómeros)



Etapa 1: A una solución en agitación de 1-ciclobutiletan-1-ol (1,76 g, 17,60 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH al 60 % (1,4 g, 35,19 mmol) en diversas porciones a 0 ºC. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió lentamente 4,6-dicloro-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (Ejemplo preparativo 2.3, 3,5 g, 11,73 mmol) en DMF (30 ml) durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con hielo, se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con (EtOAc al 12-15 %/éter de petróleo) para producir 6-cloro-4-(1-ciclobutiletoxi)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES/APCI calc. para $C_{20}H_{28}ClN_3O$ $[M + H]^+$ 362, encontrada 362.

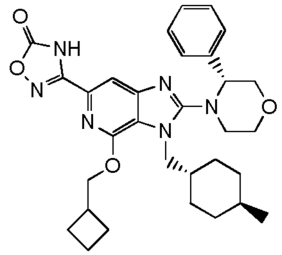
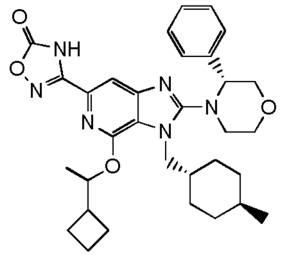
Etapa 2: A una solución en agitación de 6-cloro-4-(1-ciclobutiletoxi)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (3,5 g, 11,73 mmol) en THF (20 ml) se le añadió un complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro litio (1,0 M en THF/Tolueno, 29,8 ml, 29,84 mmol) a -78 ºC. La solución resultante se agitó 2,5 horas y después se añadió gota a gota 1,3 dibromo-5,5 dimetilhidantoína (8,5 g, 29,84 mmol) en THF (20 ml) a -78 ºC. La reacción se agitó durante 30 minutos, después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) a 0 ºC y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 8-10 %/éter de petróleo) para producir 2-bromo-6-cloro-4-(1-ciclobutiletoxi)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina. EM ES/APCI calc. para $C_{20}H_{27}BrClN_3O$ $[M + H]^+$ 440, encontrada 440.

Etapa 3: A una solución de 2-bromo-6-cloro-4-(1-ciclobutiletoxi)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina (1,5 g, 3,40 mmol) en DMSO (15 ml), en un tubo para microondas se le añadieron (R)-3-fenilmorfolina (797 mg, 4,77 mmol) y fluoruro de cesio (3,6 g, 23,8 mmol). La reacción se calentó a 125 ºC en un microondas durante 45 min. La reacción se diluyó después con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 8-10 %/éter de petróleo) para producir (3R)-4-(6-cloro-4-(1-ciclobutiletoxi)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-fenilmorfolina. EM ES/APCI calc. para $C_{30}H_{39}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$ 523, encontrada 523.

Etapas 4-6: Siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 21.1 (Etapa 2) y el Ejemplo 2.1 (Etapas 5 y 6), se convirtió (3R)-4-(6-cloro-4-(1-ciclobutiletoxi)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-3-fenilmorfolina en 3-{4-(1-ciclobutiletoxi)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (mezcla de diastereómeros). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,70 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 5,72-5,65 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 5H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 7H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,81-0,75 (m, 2H). EM ES/APCI calc. para $C_{32}H_{40}N_6O4$ $[M - H]^+$ 571, encontrada 571.

Los Ejemplos 21.1 y 21.2 se prepararon como se ha descrito anteriormente.

Tabla 21

Ej.	FRET CI_{50} (nM)	Estructura	Nombre químico	Sal	$[M+H]^+$ Calc.	$[M+H]^+$ Observ.
21.1	37		3-{4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil] -2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona		559	559
21.2	28		3-{4-(1-ciclobutiletoxi)-3-[(*trans*-4-metilciclohexil)metil] -2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo [4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5 (4H)-ona (mezcla de diastereómeros)		571 [M-H]	571

Ejemplo 2: Ensayo FRET

Métodos: Se desarrolló un ensayo FRET HDM2 para evaluar la actividad inhibitoria de los compuestos hacia la unión de la proteína p53. Se generó una versión truncada de HDM2 con los restos 17 a 125 (que contiene la superficie de unión a p53, Science (1994) 265, 346-355), con el marcador N-terminal His y tiorredoxina en el vector de expresión pET32a y se expresó en la cepa BL21 de *E. coli* (DE3) Rosetta. La proteína se purificó usando cromatografía de afinidad con Ni, seguida de cromatografía de exclusión por tamaño usando una columna Superdex 75 26/60. Para evaluar la inhibición de la unión de p53 a HDM2, se usó un péptido 8-mer marcado con FITC (SEQ ID NO:1: Ac-Phe-Arg-Dpr-Ac6c-(6-Br)Trp-Glu-Glu-Leu-NH_2; Anal Biochem. 2004 1 de agosto;331(1):138-46) con fuerte afinidad hacia el bolsillo de unión p53 de HDMS. El tampón de ensayo HDM2 contenía 1 x solución salina tamponada con fosfato (Invitrogen, n.º de cat. 14190), ASB al 0,01 % (Jackson ImmunoResearch, n.º de cat. 001-000-162), Tween-20 al 0,01 %. En el tampón de ensayo 1X, la proteína HDM2 recombinante, el péptido y el anticuerpo anti-6xHis de ratón conjugado con criptato Lumi4-Tb (cisbio, n.º de cat. Tb61HISTLB) se añadieron a ProxiPlate PLUS (PerkinElmer, n.º de cat. 6008269), que contenía compuestos para que la concentración final de DMSO sea del 0,1 %. Las concentraciones finales de reactivos en los pocillos de ensayo son HDM2 0,5 nM, anticuerpo antiHIS (marcador Tb) 0,25 nM y péptido 3 nM. Después de dos horas de incubación a temperatura ambiente en una cámara humidificada, las placas se leyeron en el lector de placas EnVision con los siguientes ajustes: excitación: UV, 340 nM, dos filtros de emisión: 520nm y 495 nm respectivamente. La relación de em520/em495 se usó para calcular el % de inhibición y para obtener la CI_{50} con una ecuación logística de 4 parámetros.

DETERMINACIONES de CI_{50}: Se representaron curvas de dosis-respuesta a partir de los datos de inhibición, de diluciones en serie de 10 puntos de compuestos inhibidores. La concentración del compuesto se representó frente a la señal de relación em520/Cem495. Para generar valores CI_{50}, las curvas de dosis-respuesta se ajustaron a una curva sigmoidal convencional y los valores CI_{50} se obtuvieron mediante análisis de regresión no lineal. Los valores CI_{50} en la tabla anterior se redondean al número entero más cercano.

Ejemplo 3: Ensayo de viabilidad celular

Además, los compuestos pueden probarse para determinar la actividad de la proteína HDM2 usando el ensayo de viabilidad celular (línea celular SJSA-1 o HCT-116), que mide el número de células viables en cultivo después del tratamiento con el compuesto de la invención durante un determinado período de tiempo, por ejemplo, 72 horas basándose en la cuantificación del ATP presente (viabilidad celular. CI_{50}). [Ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® de Promega]. La CI_{50} de los compuestos de los ejemplos cuyos valores se determinaron en la línea celular SJSA-1 varió de 32 a 7963 nM. La CI_{50} de los compuestos de los ejemplos cuyos valores se determinaron en la línea celular HCT-116 varió de 31 a 9866 nM.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Merck Sharp & Dohme Corp. Bolisetti, Raghu Cammarano, Carolyn M Christopher, Matthew P. Fradera Llinas, Francesc Xavier Ghosh, Partha Machacek, Michelle Martinez, Michelle Panda, Jagannath Reutershan, Michael Hale Samala, Jaya Prakash Shizuka, Manami Sun, Binyuan Thompson, Christopher Francis Tony Kurissery, Anthappan Trotter, B. Wesley Voss, Matthew E. Yang, Liping Altman, Michael D. Bogen, Stephane L. Doll, Ronald J.

<120> Imidazopiridinas sustituidas como inhibidores de HDM2

<130> 23402

<150> US 61/740.232
<151> 20-12-2012

<150> US 61/777.472
<151> 12-03-2013

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> péptido marcado

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Dpr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> ÁCIDO CARBOXÍLICO DE 1-AMINO-CICLOHEXANO

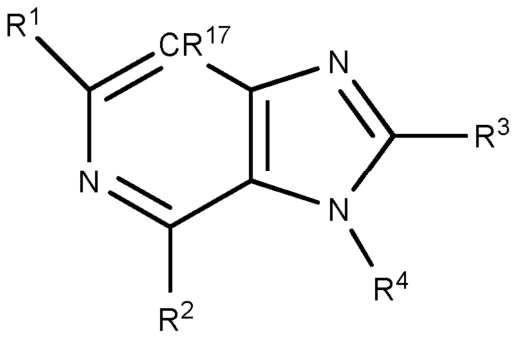
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 6-BR

<400> 1

Phe Arg Xaa Xaa Trp Glu Glu Leu
1 5

REIVINDICACIONES

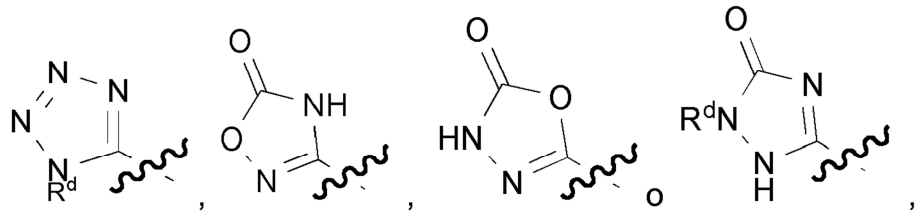
1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



I

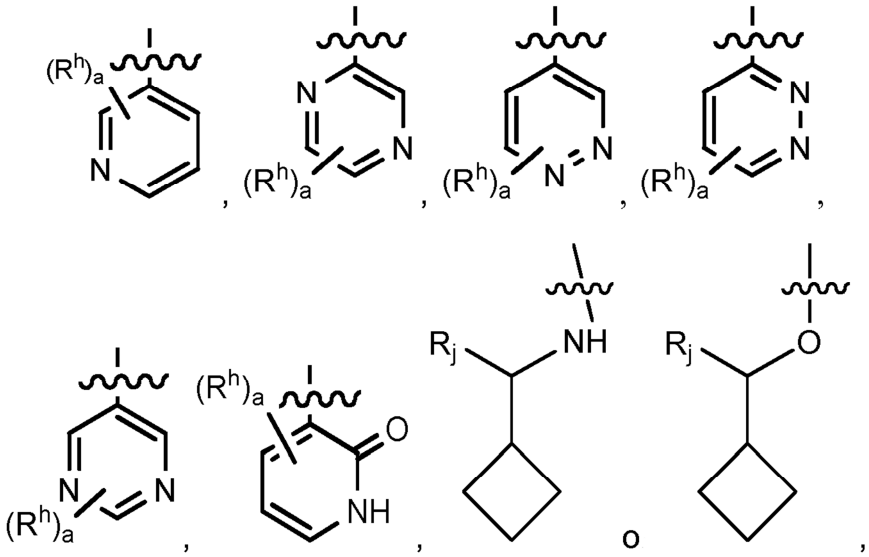
En donde

R^1 es COOH, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)NR^cSO_2R^c$, $C(O)NR^cSO_2NR^cR^c$, $NR^cSO_2R^c$,



en donde R^d es metilo o H.

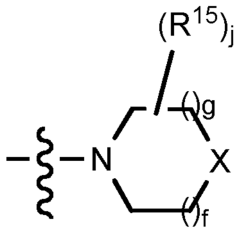
R^2 es



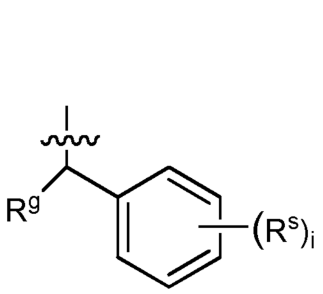
R_j es H o metilo,

R^h es independientemente halo, NR^cR^c, hidroxialquilo C_1-C_4, hidroxialcoxi C_1-C_4, -Oalquil C_1-C_3Oalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4; a es 0, 1 o 2;

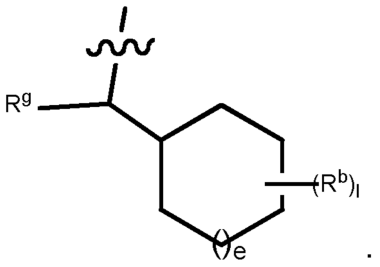
R^3 es



X es O, S, NR^{16}, $CR^{16}{}_2$, o SO_2,.
R^{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocíclico, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3cicloalquilo C_3-C_5, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$ e hidroxialquilo C_1-C_3;
dos R^{15} no adyacentes forman un puente alquileno C_2-C_3;
dos R^{15} adyacentes forman un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; o dos R^{15} unidos al mismo carbono forman =O, un cicloalquilo C_3-C_6 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
en donde el sustituyente fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con halo o alquilo C_1-C_3;
R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, haloalquilo C_1-C_8, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$, $S(O)_2R^c$, $C(O)OR^{10}$ e hidroxialquilo C_1-C_3;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C_1-C_3;
R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
R^f es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4, en donde el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituido con halo, alcoxi C_1-C_3 o heterocíclico de 4-6 miembros; f es 0, 1 o 2; g es 0 o 1;
j es independientemente 0, 1 o 2;
o R^3 es NR^8R^c, T-alquilo C_1-C_6, -T-arilo, -T-heteroarilo, T-heterocíclico, T-cicloalquilo C_3-C_7, en donde alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OR^c, SR^c, SO_2R^c, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^8 es H, alquilo C_1-C_6, arilalquilo C_1-C_6 o heterocíclico, en donde alquilo, arilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con alcoxi C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;
T es independientemente $-(CR^a{}_2)-$, $-C(=CH_2)-$ o -C(O)-;
R^a es independientemente H, OR^c, halo o alquilo C_1-C_3, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1-C_3, halo o haloalquilo C_1-C_3;
R^4 es



, o



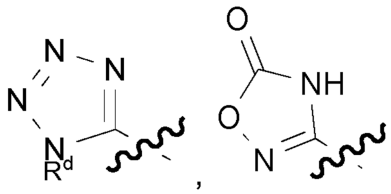
;

R^b y R^s son independientemente H, halo, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, $C(O)NHR^c$, o metilo;
R^{17} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, COOH, oxadiazolona, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, NR^cR^c, $-(CR^c{}_2)_z$cicloalquilo C_3-C_8, $-(CR^c{}_2)_z$heteroarilo, $-(CR^c{}_2)_z$arilo y $-(CR^c{}_2)_z$heterocíclico en donde heteroarilo, arilo, heterocíclico, cicloalquilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, OH, halo o haloalquilo C_1-C_6;
i y l son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
e es 0, 1 o 2.

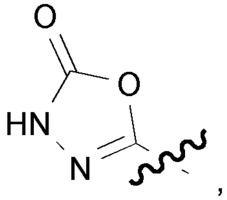
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

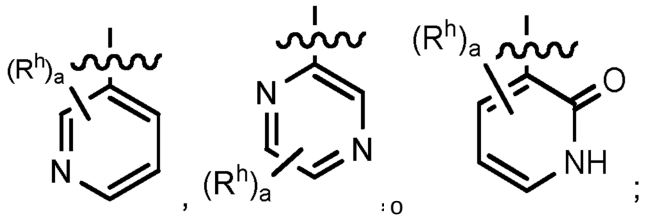
R^1 es COOH, $C(O)NR^cSO_2R^c$, $C(O)NR^cSO_2NR^cR^c$,



o

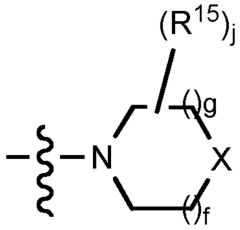


en donde R^d es metilo o H.
R^2 es



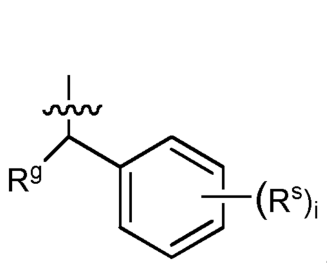
;

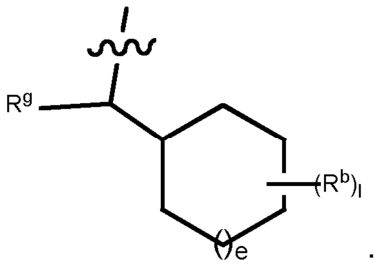
R^h es independientemente halo, hidroxialquilo C_1-C_4, hidroxialcoxi C_1-C_4, -Oalquil C_1-C_3Oalquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4; a es 0, 1 o 2.
R^3 es



X es NR^{16}, $CR^{16}{}_2$ o SO_2;
R^{15} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocíclico, haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$ e hidroxialquilo C_1-C_3; dos R^{15} no adyacentes forman un puente alquileno C_2-C_3;
dos R^{15} adyacentes forman un cicloalquilo C_3-C_6 condensado o anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; o dos R^{15} unidos al mismo carbono forman =O, un cicloalquilo C_3-C_6 o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
en el que los sustituyentes fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituidos con halo o alquilo C_1-C_3; R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en haloalquilo C_1-C_3, halo, haloalcoxi C_1-C_3alquilo C_0-C_3, alcoxi C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, $C(O)R^f$, $C(O)NR^c{}_2$ e hidroxialquilo C_1-C_3;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;
R^f es independientemente H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_4;
f es 0, 1 o 2;
g es 0 o 1;
j es independientemente 0, 1 o 2;
o R^3 es NR^8R^c, T-alquilo C_1-C_6, -T-arilo, -T-heteroarilo, T-heterocíclico, T-cicloalquilo C_3-C_7, en donde alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con halo, OR^c, SO_2R^c, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^8 es H, alquilo C_1-C_6, arilalquilo C_1-C_6 o heterocíclico, en donde alquilo, arilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con alcoxi C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

T es independientemente -(CR^a_2)-, -C(=CH_2)- o -C(O)-;
R^a es independientemente H, OR^c, halo o alquilo C_1-C_3, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1-C_3, halo o haloalquilo C_1-C_3;
R^4 es

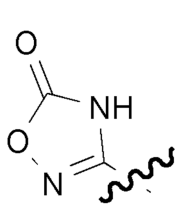


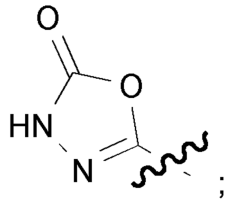
, o


;

R^b y R^s son independientemente H, halo, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, C(O)NHR^c, o metilo;
R^{17} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, COOH, oxadiazolona, alquilo C_1-C_6, -(CR^c_2)$_z$cicloalquilo C_3-C_8, -(CR^c_2)$_z$heteroarilo, -(CR^c_2)$_z$arilo y -(CR^c_2)$_z$heterocíclico en donde heteroarilo, arilo, heterocíclico, cicloalquilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6, OH, halo o haloalquilo C_1-C_6; i y I son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y e es 0, 1 o 2.

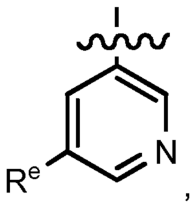
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^1 es COOH,



o


;

R^2 es

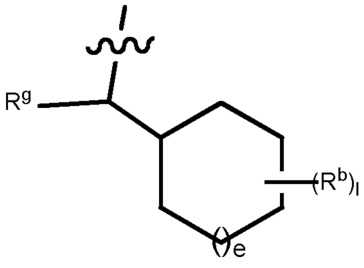


,

y R^e es halo.

4. El compuesto de las reivindicaciones 2 o 3, en donde

R^4 es



;

R^b es independientemente H, halo, haloalquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3;
R^g es H, C(O)NHR^c, o metilo;
R^c es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo;

l es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
e es 0, 1 o 2.

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido (R)-4-((1-ciclobutiletil)amino)-2-(4-isopropilpiridin-2-il)-7-metil-3-(4-(trifluorometil)bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-{[(1R)-1-ciclobutiletil]amino}-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-{[(1R)-1-ciclobutiletil]amino}-2-(3-metilfenil)-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina- 6-carboxílico;
ácido 4-{[(1R)-1-ciclobutiletil]amino}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[6-(trifluorometil)-2-azabiciclo[3.1.0]hex-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-etilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-oxa-5-azabiciclo[4.1.0]hept-5-il)-3H-imidazo[4,5-

c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,5-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metil-1,4-oxazepan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-metoxietil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[3-(2-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-ciclopropilpirrolidin-1-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-(2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-(5-azaespiro[3.4]oct-5-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

o un estereoisómero de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los estereoisómeros de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(trans-2-metil-5-fenilmorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-4H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N-dimetil-D-prolinamida;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N-metil-D-prolinamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(3-etil-5-metilisoxazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(1-metiletoxi)metil]pirrolidin-1-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-[(trifluorometoxi)metil]pirrolidin-1-il}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(difluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(trans-2,3-dimetilmorfolin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(7-oxa-1-azaespiro[4,4]non-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(8-oxa-1-azaespiro[4,5]dec-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1(5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2S)-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metilisoxazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-D-prolinamida;
(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R)-5-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(2R)-4-acetil-2-metilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R)-4-(ciclopropilcarbonil)-2-metilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(2*R*,6*R*)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(ciclopropilcarbonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopentil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxietil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxipropil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-2-(1-propoxipropil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(fenil)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-hidroxi-2-metoxi-1-feniletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-3-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-fluoro-1-(2-fluorofenil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(2,4-difluorofenil)-1-fluoroetil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-feniletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-feniletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metilidenobutil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

o un estereoisómero de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los estereoisómeros de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(2,2,2-trifluoroetil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-((trans-4-metoxitetrahidrofurano-3-il)(metil)amino)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N-metil-L-prolinamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-fluorofenil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]hept-1-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etil(2-metoxietil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N-dimetil-L-prolinamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxietil)(propil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(1-piridin-2-iletil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-L-prolinamida;
3-{2-[(2*S*,5*S*)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[cis-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-

c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[trans-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[cis-4-metoxi-2-metilpiperidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(4aS,7aS)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metiloctahidro-2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona;
4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-5-etil-1-metilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-pirano[4,3-b]piridin-1(5H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(4a*R*,8a*R*)-1-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina-6-carboxilato de bencilo;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(4a*R*,8a*R*)-octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(4a*R*,8a*R*)-6-benciloctahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-hidroxi-7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*S*)-4-hidroxi-4-metil-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metil-ciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(3-hidroxioctahidroquinolin-1(2H)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metil-ciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-(1-metoxiciclopropil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metil-ciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(3-metiltiomorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(difluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-etoxi-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(4a*R*,7a*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1-etiloctahidro-2H-ciclopenta[b]pirazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-(2-metoxietoxi)-2-(1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-5,5-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(trans)-3-metilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,3*R*)-3-etil-2-metilmorfolin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6,6-difluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-piridin-2-ilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidro-4H,5H-pirano[4,3-b][1,4]oxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidro-4H-furo[3,4-b][1,4]oxazin-4-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-6-fluorohexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(hexahidro-2H-ciclopenta[b][1,4]oxazepin-5(5a*H*)-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2,2,3-trimetilmorfolin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metiloctahidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-(bencilamino)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-

oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[bencil(metil)amino]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(2-metilhexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(2*R*,3*R*)-2,3,6-trimetilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2-metoxi-1-metiletil)(metil)amino]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(piridin-2-ilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[metil(fenil)amino]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(fenilamino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-3-(1-(trans-4-metilciclohexil)etil)-2-((R)-3-metilmorfolino)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(5R)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,5-dimetilpiperazin-2-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-2-(fluorometil)-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-2-(propan-2-il)pirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-metoxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,4*R*)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-3-[1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de etilo;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-propanoilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(ciclobutilcarbonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(2*R*,6*R*)-4-butanoil-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de metilo;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de 1-metiletilo;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetil-N-propilpiperazina-1-carboxamida;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-3,5-dimetil-N-(1-metiletil)piperazina-1-carboxamida;
3-{2-(4-acetil-2,3-dimetilpiperazin-1-il)-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[4-(ciclopropilcarbonil)-2,3-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(2-metilpropanoil)piperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(ciclopropilcarbonil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-4-acetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metil-ciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(difluoroacetil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-

metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-4-(ciclobutilcarbonil)octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N,N,3,5-tetrametilpiperazina-1-carboxamida;
(3*R*,5*R*)-4-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-etil-N,3,5-trimetilpiperazina-1-carboxamida;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2,6-dimetilpiperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-4-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil]-2,6-dimetilpiperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(difluoroacetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[(1-metilciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(oxetan-3-ilcarbonil)piperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2*R*,6*R*)-4-(metoxiacetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-hidroxietil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-etoxi-2-metoxietil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[ciclopropil(2-metoxietoxi)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-(4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(etoxi(piridin-2-il)metil)-3-((trans-4-metilciclohexil)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[etoxi(1,3-tiazol-4-il)metil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[piridin-2-il(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(3-fluoropyπdm-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(3-fluoropiridin-4-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(3-metilpiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-fluoro-1-(piridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(1-fluoro-2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(metoximetil)butil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-(1-metiletenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-metoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2-etoxi-1-metiletil)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(1-metiletoxi)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(metoximetil)propil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-

il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[1-(metoximetil)-2-metilpropil]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[4-(1-metiletil)piridin-2-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{7-bromo-4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{7-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-7-fluoro-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metoxi-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-7-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
ácido 4-(5-cloropiridin-3-il)-7-(dimetilamino)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]- 3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2R o S)-1-metoxipropan-2-il]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-N-(metilsulfonil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-N-(dimetilsulfamoil)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-N-metil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetil-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxamida;
N-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}metanosulfonamida;
4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de metilo;
4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxilato de etilo;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(S o R)-ciclopropil(etoxi)metil]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1S o R)-1-etoxietil]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(1R o S)-1-etoxi-2-metoxietil]-3-[(1R o S)-1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-{(2R)-4-[(1-fluorociclopropil)carbonil]-2-metilpiperazin-1-il}-3-[(1R o S)- 1-(trans-4-metilciclohexil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[4-(trifluorometil)bencil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-etilciclohexil)metil]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-etilciclohexil)metil]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin- 4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin- 4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-{[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(3-etilciclopentil)metil]-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(dimetilamino)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-

metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-cloro-3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona;
3-{2-[(4a*R*,7a*R*)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-4-(5-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{2-[(4aS,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-4-(5-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-[5-cloro-2-(metilamino)piridin-3-il]-2-[(trans)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a*H*)-il]-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
5-cloro-3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}piridin-2(1H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-pirimidin-5-il-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(pirazin-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(piridazin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-4-(piridazin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfanil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[1-metil-2-(metilsulfonil)etil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{1-[(metilsulfanil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
3-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-{2-metil-1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;
6-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}piridin-2(1H)-ona;
3-{4-(ciclobutilmetoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona; y
3-{4-(1-ciclobutiletoxi)-3-[(trans-4-metilciclohexil)metil]-2-[(3R)-3-fenilmorfolin-4-il]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

o un estereoisómero de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los estereoisómeros de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento del cáncer.