

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 539**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61P 1/18	(2006.01)
C07D 451/02	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
C07D 451/04	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 487/10	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
A61K 31/4184	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2021** **PCT/US2021/046421**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2022** **WO22040260**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2021** **E 21766787 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 4200292**

54 Título: **Derivados de 1H-benzo[d]imidazol como inhibidores del receptor tipo Toll 9 (TLR9) para el tratamiento de fibrosis**

30 Prioridad:

19.08.2020 US 202063067587 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2025

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.00%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

YOON, DAVID, S.;
REGUEIRO-REN, ALICIA;
MANDLER, MICHAEL;
POSY, SHOSHANA, L. y
LIU, CHUNJIAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 999 539 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1H-benzo[d]imidazol como inhibidores del receptor tipo Toll 9 (TLR9) para el tratamiento de fibrosis

La presente invención se refiere en general a compuestos de bencimidazol sustituidos útiles como inhibidores de la señalización a través del receptor tipo Toll 9 (TLR9, por sus siglas en inglés). En el presente documento se proporcionan compuestos de bencimidazol sustituidos, composiciones que comprenden tales compuestos y compuestos de bencimidazol sustituidos y composiciones que comprenden tales compuestos para su uso en terapia. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención, que son útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas y otras enfermedades, trastornos y condiciones para las que está indicado un inhibidor de TLR9.

Los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) son proteínas transmembrana que tienen la capacidad de iniciar una respuesta inflamatoria, tras el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patrones (PAMP, por sus siglas en inglés) o patrones moleculares asociados a microbios (MAMP, por sus siglas en inglés). Se han identificado un total de 10 TLR humanos que pueden ubicarse en la superficie celular o, como en el caso de TLR7, 8 y 9, en los endolisosomas. El TLR9 reconoce ADN de cadena sencilla no metilado que contiene motivos de citosina-fosfato-guanina (CpG) que se encuentran típicamente en ADN bacteriano y mitocondrial (ADNmt). El TLR9 puede contribuir a la fibrogénesis al promover la inflamación a través de la trayectoria de señalización dependiente de MyD88 que finalmente media la activación de IL-6, IFN- α , IL-1 β y TNF- α Entre otras citocinas. (Barton GM, Kagan JC (2009) *Nat. Rev. Immunol.* 9(8), 535–42; Li X, Jiang S, Tapping RI (2010), *Cytokine* 49(1), 1–9). El documento WO 2018/089695 A1 (Dynavax Technologies Corporation) proporciona compuestos heterocíclicos que pueden actuar como antagonistas de receptores tipo Toll tales como TLR7, TLR8 y/o TLR9.

Los niveles de TLR9 son más altos en biopsias pulmonares de progresores rápidos de fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés) que en los progresores de FPI sanos o estables (*Sci. Transl. Med.* 2010, 2 (57): 57ra82). El ADNmt circulante, el ligando de TLR9, se ha identificado recientemente como un biomarcador de pronóstico basado en mecanismos de la FPI (*Am J. Resp. and Crit. Care Med.* 2017, 196 (12), 1502). Además, se ha observado que TLR9 está regulado positivamente en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) humana y murina (*Clin. Sci.* 2017, 131 (16), 2145), mientras que el ADN mitocondrial de los hepatocitos impulsa la NASH a través de la activación de TLR9 (*J. Clin. Inv.* 2016, 126 (3), 859). En consecuencia, se prevé que los inhibidores/antagonistas de TLR9 tengan eficacia como nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades fibróticas.

Ref. 342486

La inhibición de TLR9 ha sido reconocida como una ruta potencial en terapias para enfermedades fibróticas, incluida la fibrosis pulmonar idiopática. (Trujillo *et al. Sci. Transl. Med.* 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki *et al. Ann Rheum Dis.* 2016 Oct; 75(10):1858-65), esteatohepatitis no alcohólica (Garcia-Martinez *et al. J Clin Invest* 2016 126: 859–864; Gabele *et al. Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 376:271–276), daño hepático (Shaker *et al. Biochem Pharmacol.* 2016, 112:90-101; Hoeque *et al. J. Immun.* 2013, 190:4297-304), y esclerodermia (esclerosis sistémica o SSc) (Yoshizaki *et al. Ann Rheum Dis.* 2016 Oct; 75(10):1858-65); así como la insuficiencia cardíaca (Oka *et al. Nature* 485, páginas 251–255(2012)), y la hipertensión (McCarthy *et al. Cardiovascular Research*, 2015, Páginas 119–130).

Sigue existiendo la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de TLR9. Además, sigue existiendo la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de TLR9 que tengan selectividad sobre TLR7 o TLR8.

En vista de las condiciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de receptores tipo Toll, es inmediatamente evidente que los nuevos compuestos capaces de inhibir TLR9 y los métodos de uso de estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

Los solicitantes han encontrado compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de TLR9. Además, los solicitantes han encontrado compuestos que tienen actividad como inhibidores de TLR9 y son selectivos sobre TLR7 o TLR8. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables que son importantes para su facilidad de uso.

Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de bencimidazol sustituidos que se ha encontrado que son inhibidores eficaces de la señalización a través de TLR9. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables, que son importantes para su facilidad de uso.

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de la señalización a través de TLR9 y son útiles para el tratamiento de enfermedades fibróticas, o estereoisómeros, N-óxidos, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros,

tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, taurómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en un método para la inhibición del receptor tipo Toll 9 que comprende administrar a un hospedero que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, taurómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en un método para tratar enfermedades fibróticas definidas en las reivindicaciones adjuntas, comprendiendo el método administrar a un hospedero que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, pueden usarse en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de TLR9, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo necesite, al menos uno de los compuestos de la Fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos.

La presente descripción también proporciona procesos e intermediarios para preparar los compuestos de la Fórmula (I) que incluyen sales o solvatos de los mismos.

La presente descripción también proporciona al menos uno de los compuestos de la Fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, para uso en terapia.

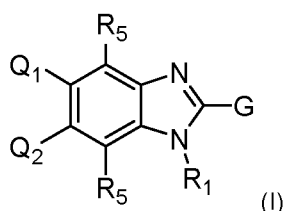
Al menos uno de los compuestos de la Fórmula (I) o sales o solvatos de los mismos, puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de condiciones relacionadas con TLR9, tales como enfermedades fibróticas, alérgicas, enfermedades, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

El compuesto de la Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula (I) pueden usarse para tratar, prevenir o curar diversas condiciones relacionadas con TLR9. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como enfermedades fibróticas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

Estas y otras características de la invención se expondrán en forma ampliada a medida que continúe la descripción.

Descripción Detallada de la Invención

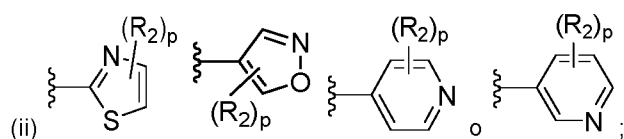
El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I):

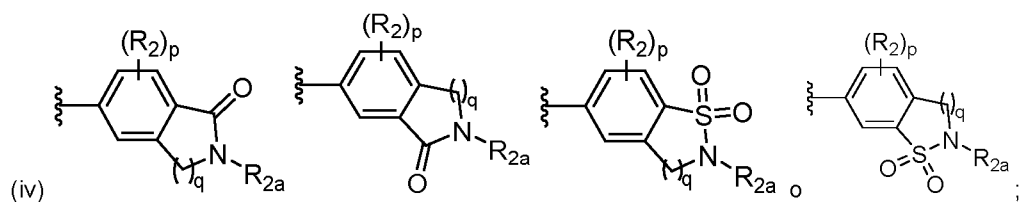
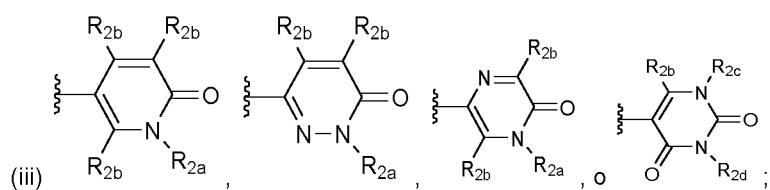


o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, en donde:

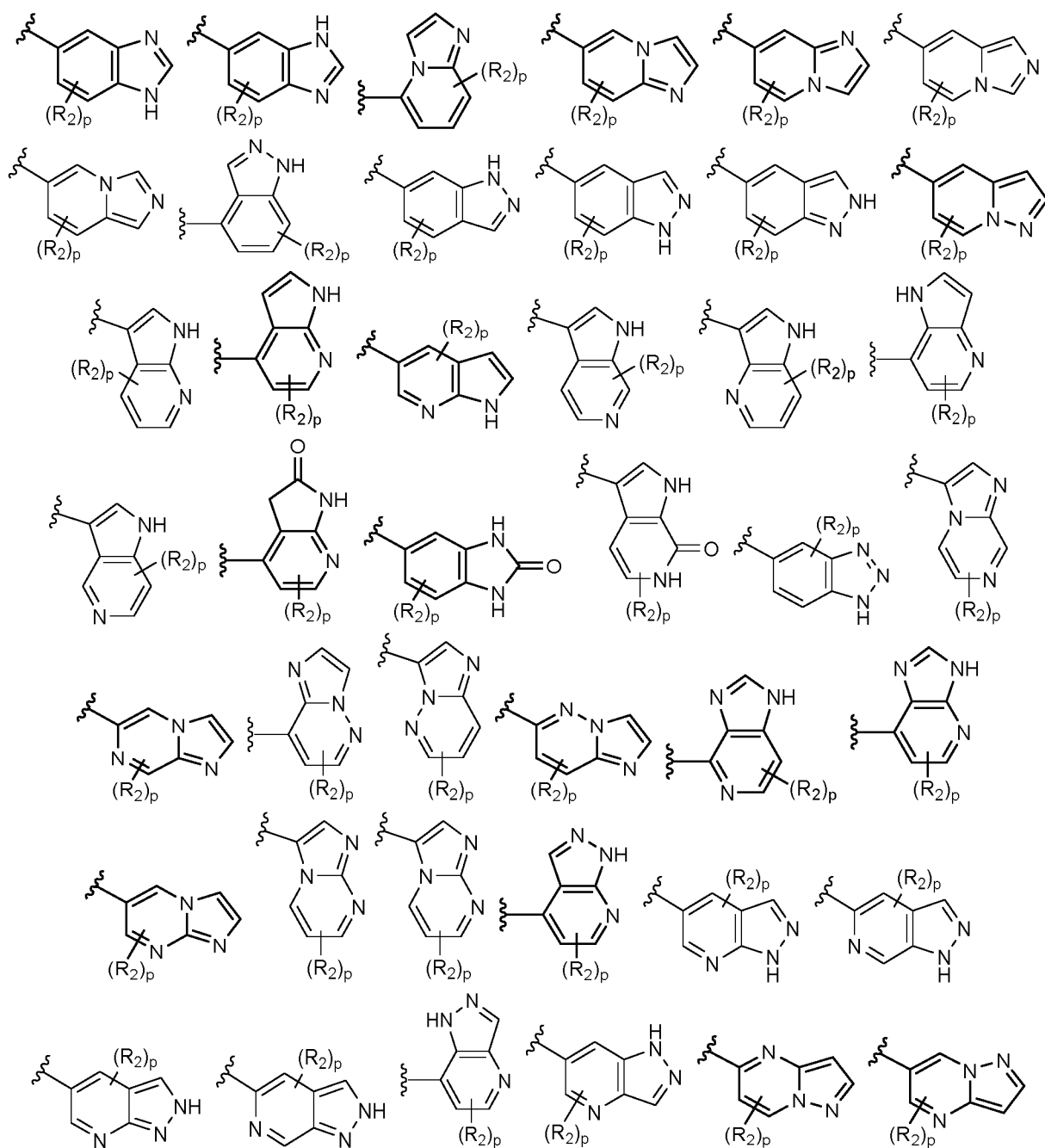
uno de Q₁ y Q₂ es A y el otro de Q₁ y Q₂ es R₅;
G es:

(i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, -NR_xR_x, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, -NR_xS(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)(NH)NR_xR_x, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂;

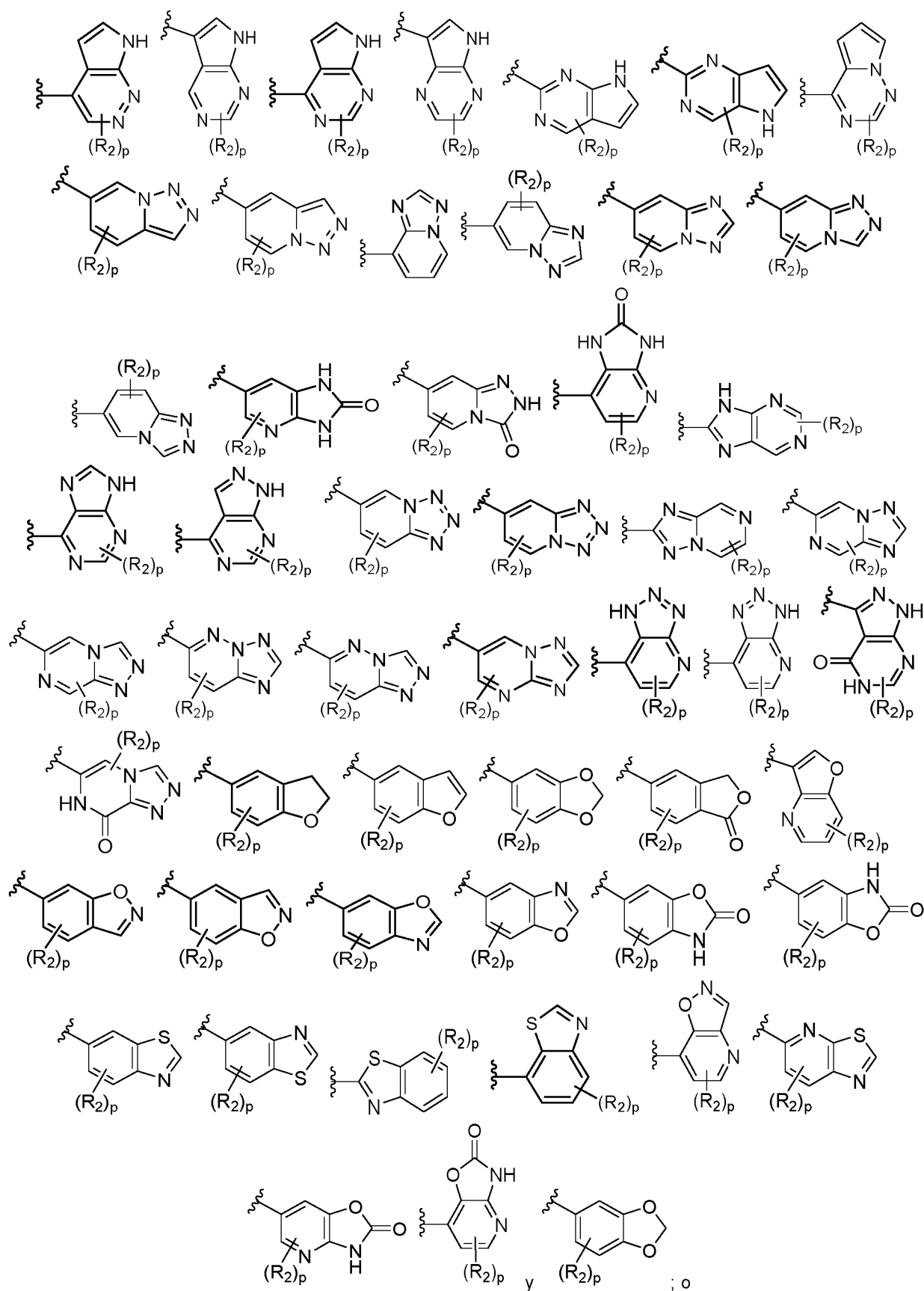


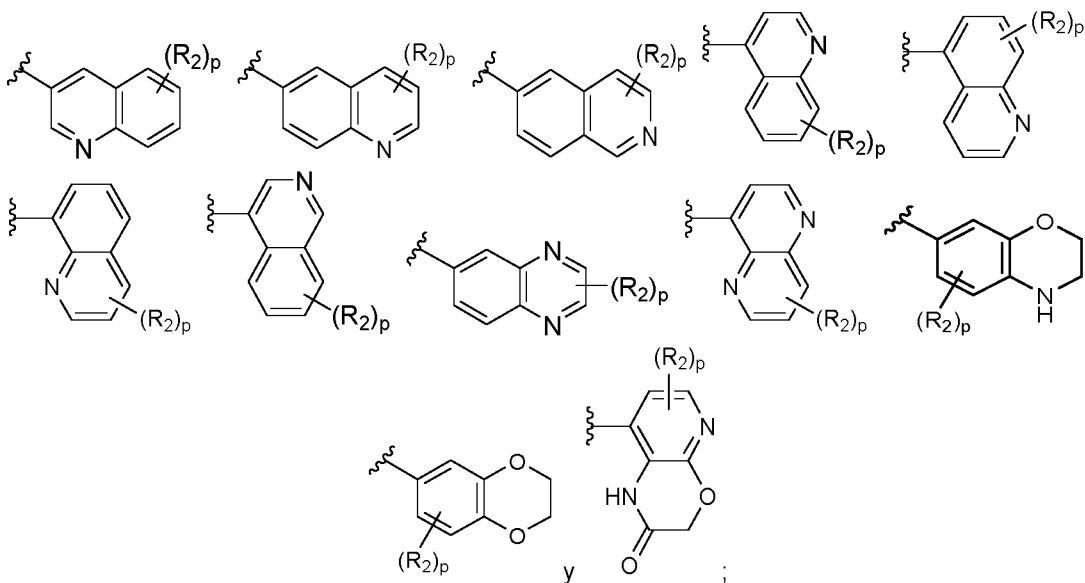


5 (v) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



10





5 A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, 6-azabicyclo[3,2,1]octanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con -L-R₄ y cero a 3 R_{4b};

L es un enlace, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}$, $-\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}$;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, o cicloalquilo C₃₋₄;

cada R₂ es independientemente halo, -CN, -OH, -NO₂, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, cianoalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₃, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(alquilo C₁₋₄), fluoroalcoxi C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₄O(alquilo C₁₋₃), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(alquilo C₁₋₃), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(hidroxialquilo C₁₋₅), -C(O)NR_x(alcoxialquilo C₂₋₆), -C(O)NR_x(cicloalquilo C₃₋₆), -NR_yR_y, -NR_y(fluoroalquilo C₁₋₃), -NR_y(hidroxialquilo C₁₋₄), -NR_xCH₂(fenilo), -NR_xS(O)₂(cicloalquilo C₃₋₆), -NR_xC(O)(alquilo C₁₋₃), -NR_xCH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -S(O)(NH)N(alquilo C₁₋₃)₂, -(CH₂)₀₋₂(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)₀₋₂(fenilo), morfolinilo, dioxetomorfolinilo, dimetil pirazolilo, metilpiperidinilo, metilpiperazinilo, amino-oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, o -C(O)(tiazolilo);

R_{2a} es alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₃, -(CH₂)₀₋₄O(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR₂R_X, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(fenilo), tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o fenilo;

cada R_{2b} es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -NR_xR_x, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, -(CH₂)₀₋₂O(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR_x(alquilo C₁₋₃), -CR_x=CR_xR_x, o -CR_x=CH(cicloalquilo C₃₋₆);

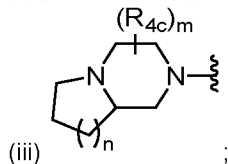
R_{2c} es R_{2a} o R_{2b} ;

R_{2d} es R_{2a} o R_{2b} ; siempre y cuando uno de R_{2c} y R_{2d} sea R_{2a} , y el otro de R_{2c} y R_{2d} sea R_{2b} ;

R₄ es:

(i) $-N(CH_3)_2$;

(ii) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o piridinilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a} ; o



da R_{4a} es independientemente alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂O(alquilo C₁₋₂), cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(oxetanilo), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)CH₂(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NR_x(alquilo C₁₋₃), -NR_x(cicloalquilo C₃₋₆), etidilino, oxetanilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH o -CH₃;

R_{4b} es F, Cl, o -CH₃;

cada R_{4c} es independientemente alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo), -C(O)CH₂(fenilo), -C(O)OCH₂CH₃, o cicloalquilo C₃₋₆;

cada R₅ es independientemente hidrógeno, F, Cl, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂, o ciclopropilo;

cada R_x es independientemente hidrógeno o $-CH_3$:

cada R_x es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
cada R_y es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

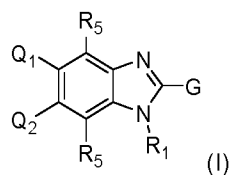
m es cero, 1, o 2:

n es cero, 1, o 2:

p es cero, 1, 2, 3, o 4; y

q es 1 o 2,

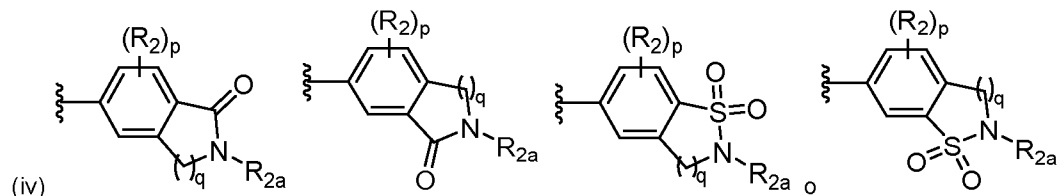
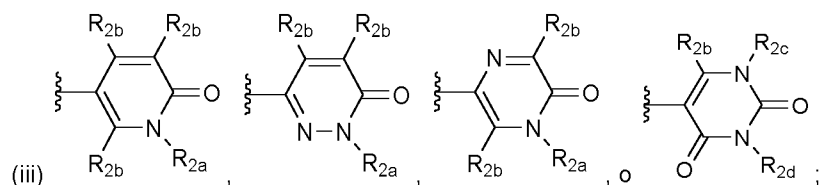
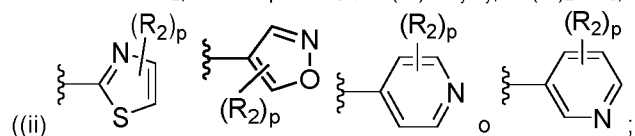
El segundo aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I):



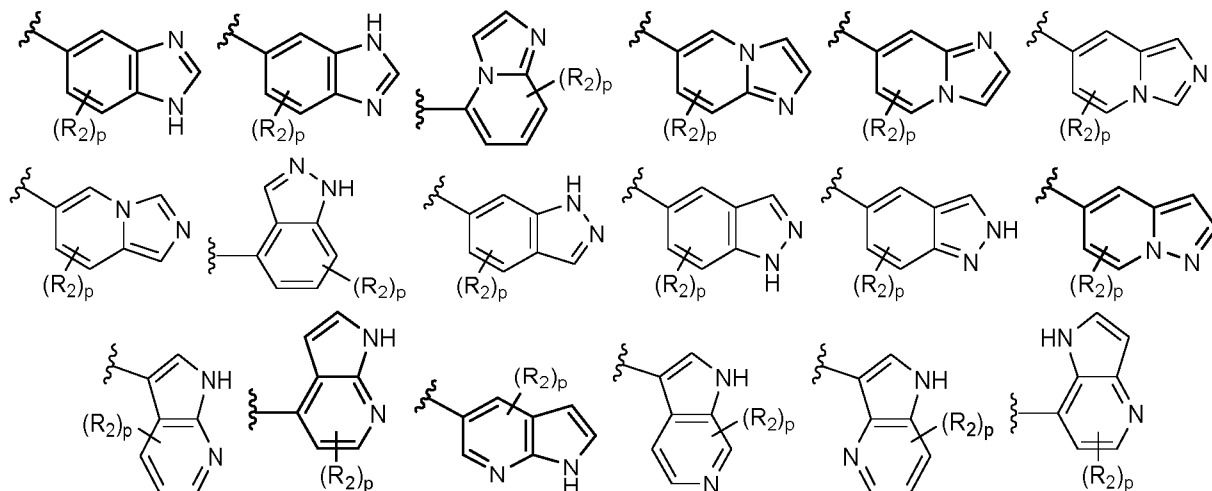
o una sal del mismo, en donde:

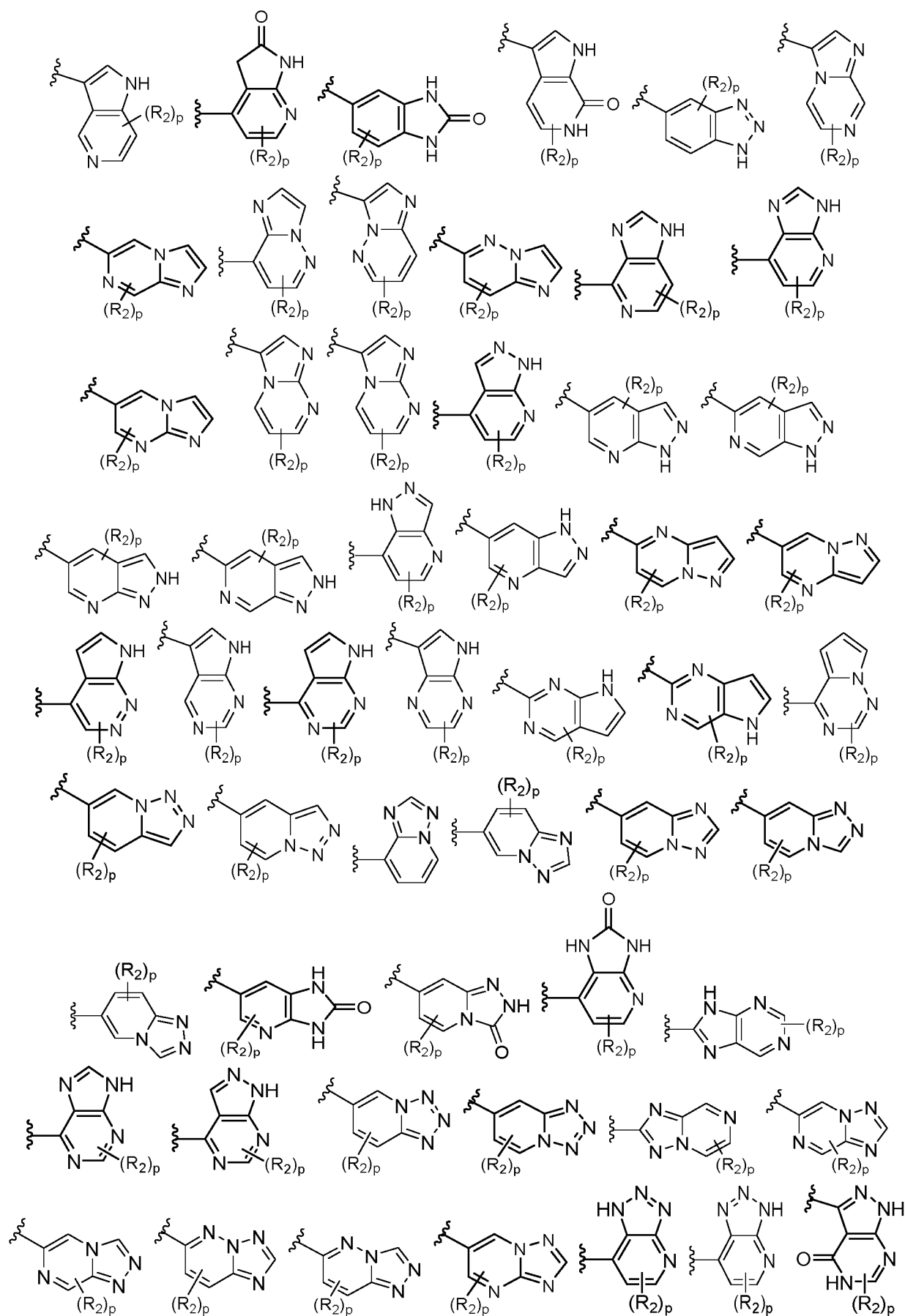
uno de Q₁ y Q₂ es A y el otro de Q₁ y Q₂ es R₅;
G es:

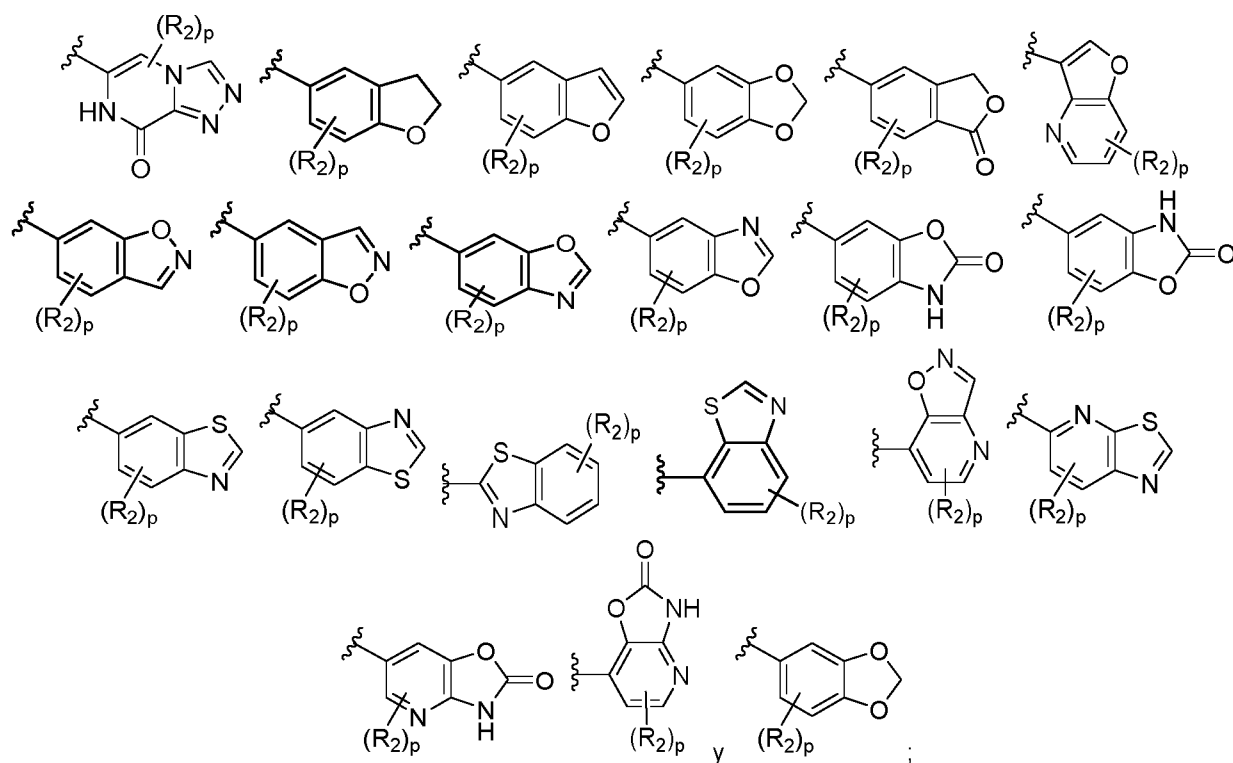
(i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, alcoxi C₁₋₂, fluoroalcoxi C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₄ -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, y -S(O)(NH)NR_xR_x;



(v) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



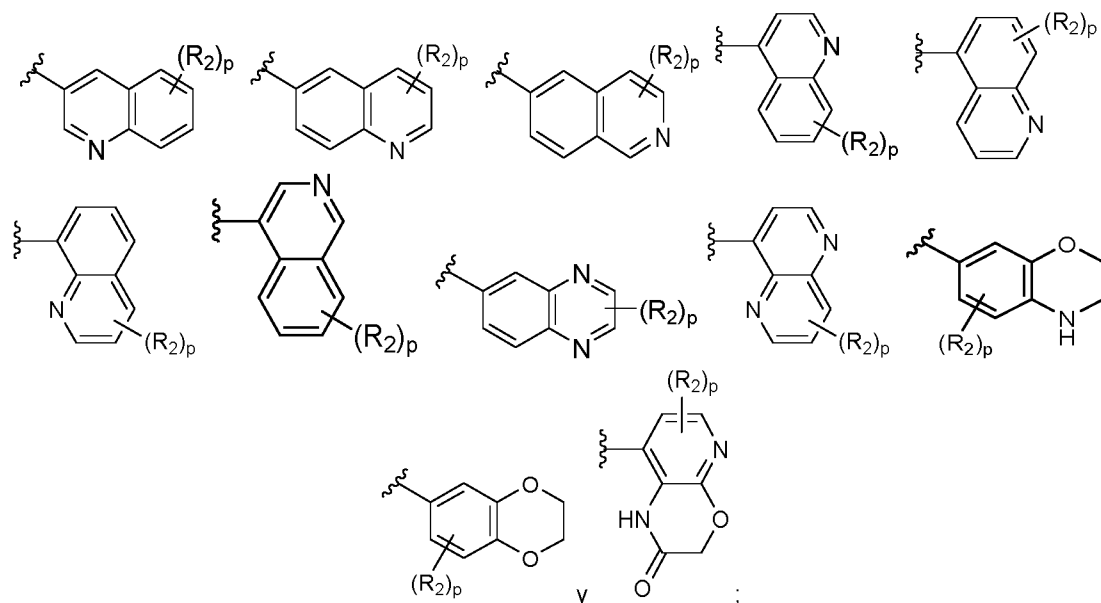




5

o

(vi) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



10

A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, 6-azabicyclo[3,2,1]octanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con $-L-R_4$ y cero a 1 R_{4b} ;

15

L es un enlace, $-CR_xR_x-$ o $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , o cicloalquilo C_{3-4} ;

cada R_2 es independientemente halo, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-2} , cianoalquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , aminoalquilo C_{1-3} , $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O$ (alquilo C_{1-4}), fluoroalcoxi C_{1-3} , $-(CH_2)_{1-4}O$ (alquilo C_{1-3}), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x$ (hidroxialquilo C_{1-5}), $-C(O)NR_x$ (alcoxialquilo C_{2-6}), $-C(O)NR_x$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NR_yR_y$, $-NR_y$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-NR_y$ (hidroxialquilo C_{1-4}), $-NR_xCH_2$ (fenilo), $-NR_xS(O)_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NR_xC(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-NR_xCH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-3}), $-S(O)(NH)N$ (alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_{0-2}$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-(CH_2)_{0-2}$ (fenilo), morfolinilo, dioxotiomorfolinilo, dimetil pirazolilo, metilpiperidinilo,

20

metilpiperazinilo, amino-oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, o -C(O)(tiazolilo);

R_{2a} es alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₃, -(CH₂)₀₋₄O(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(fenilo), tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, o fenilo;

cada R_{2b} es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -NR_xR_x, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃, -(CH₂)₀₋₂O(alquilo C₁₋₃), -(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR_x(alquilo C₁₋₃), -CR_x=CR_xR_x, o -CR_x=CH(cicloalquilo C₃₋₆);

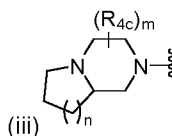
R_{2c} es R_{2a} o R_{2b};

R_{2d} es R_{2a} o R_{2b}; siempre y cuando uno de R_{2c} y R_{2d} sea R_{2a}, y el otro de R_{2c} y R_{2d} sea R_{2b};

R₄ es:

(i) -N(CH₃)₂;

(ii) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a}; o



cada R_{4a} es independientemente alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)CH₂(fenilo), o -C(O)O(alquilo C₁₋₄);

R_{4b} es F, Cl, o -CH₃;

cada R_{4c} es independientemente alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo), -C(O)CH₂(fenilo), -C(O)OCH₂CH₃, o cicloalquilo C₃₋₆;

cada R₅ es independientemente hidrógeno, F, Cl, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂, o ciclopropilo;

cada R_x es independientemente hidrógeno o -CH₃;

cada R_y es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

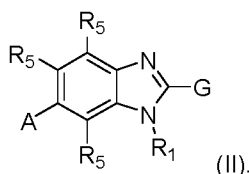
m es cero, 1, o 2;

n es cero, 1, o 2;

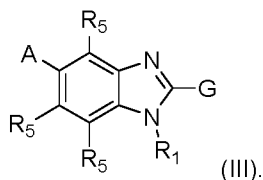
p es cero, 1, 2, 3, o 4; y

q es 1 o 2,

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales del mismo, en donde Q₁ es R₅ y Q₂ es A. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (II):



En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde Q₁ es A y Q₂ es R₅. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (III):



En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, -NR_xR_x, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, -NR_xS(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)(NH)NR_xR_x, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂.

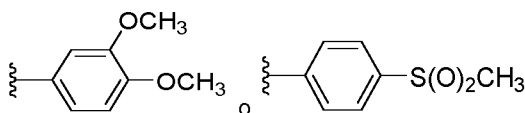
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NR_yR_y, -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)(NH)NR_xR_x, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NR_xR_y, -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, -NHS(O)₂CH₃, -S(O)(NH)NR_xR_x, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂.

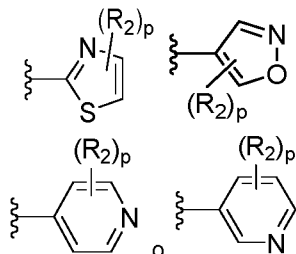
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(fenilo), -NHS(O)₂CH₃, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OCH₃, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂(fenilo). En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de -OCH₃. Además, se incluyen en esta modalidad compuestos en los cuales G es fenilo sustituido con -S(O)₂CH₃.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NR_xR_y, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, y -S(O)(NH)NR_xR_x. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, y -S(O)(NH)N(CH₃)₂. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales G es fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OCH₃ y -S(O)₂CH₃. Asimismo, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales G es:

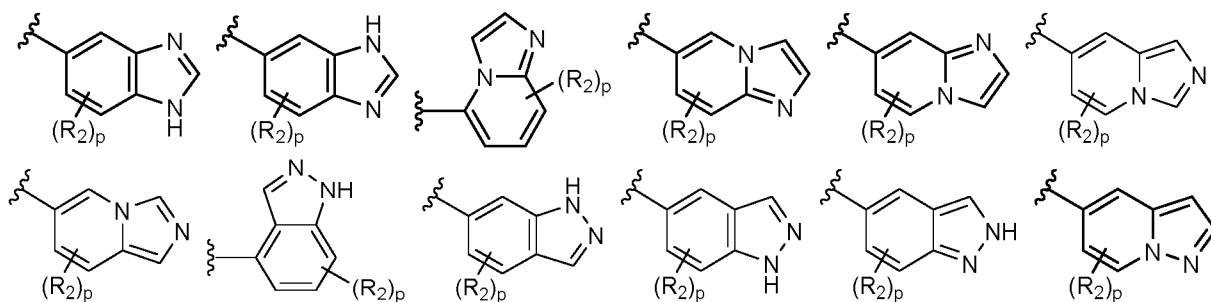


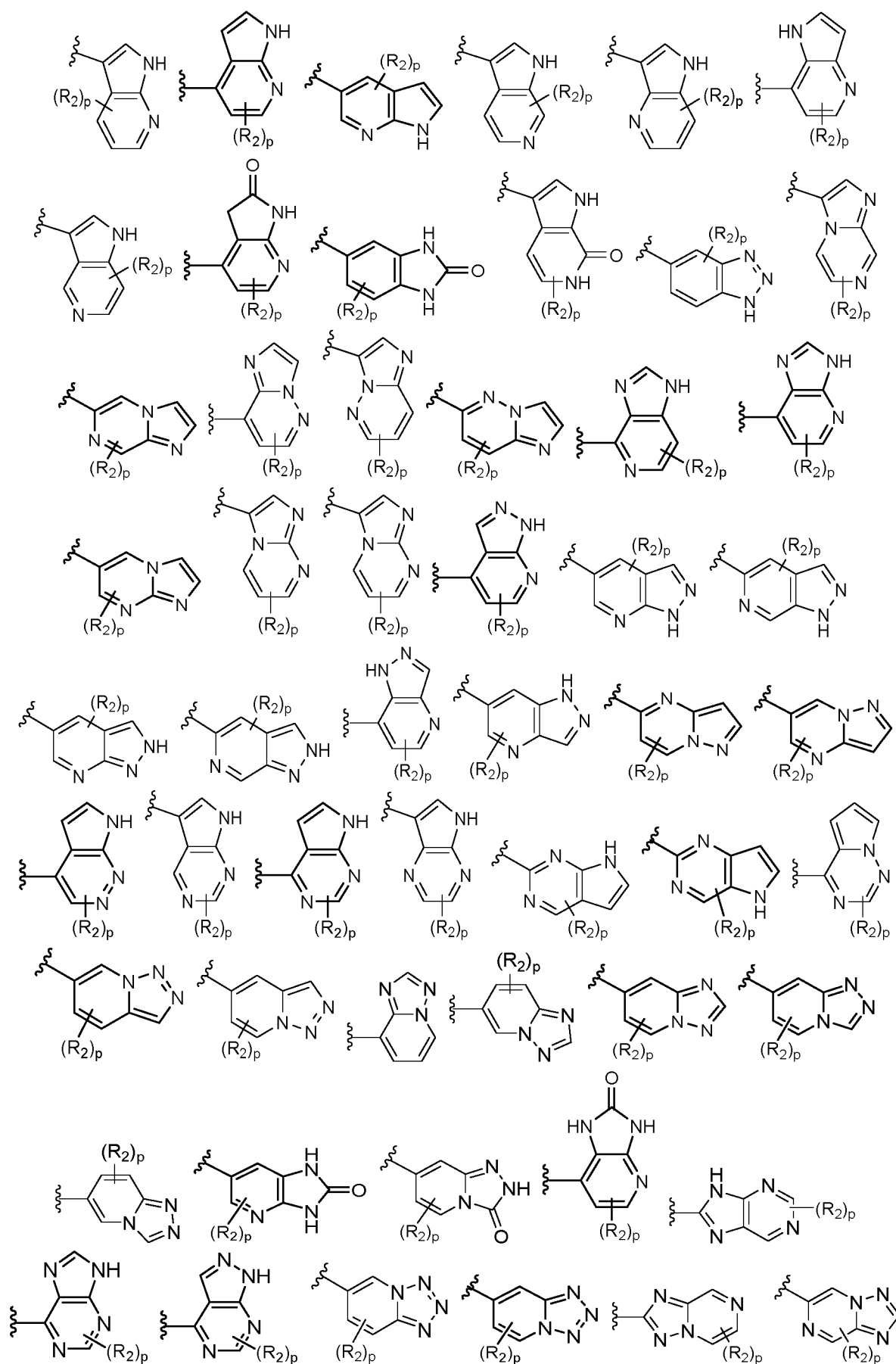
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es:

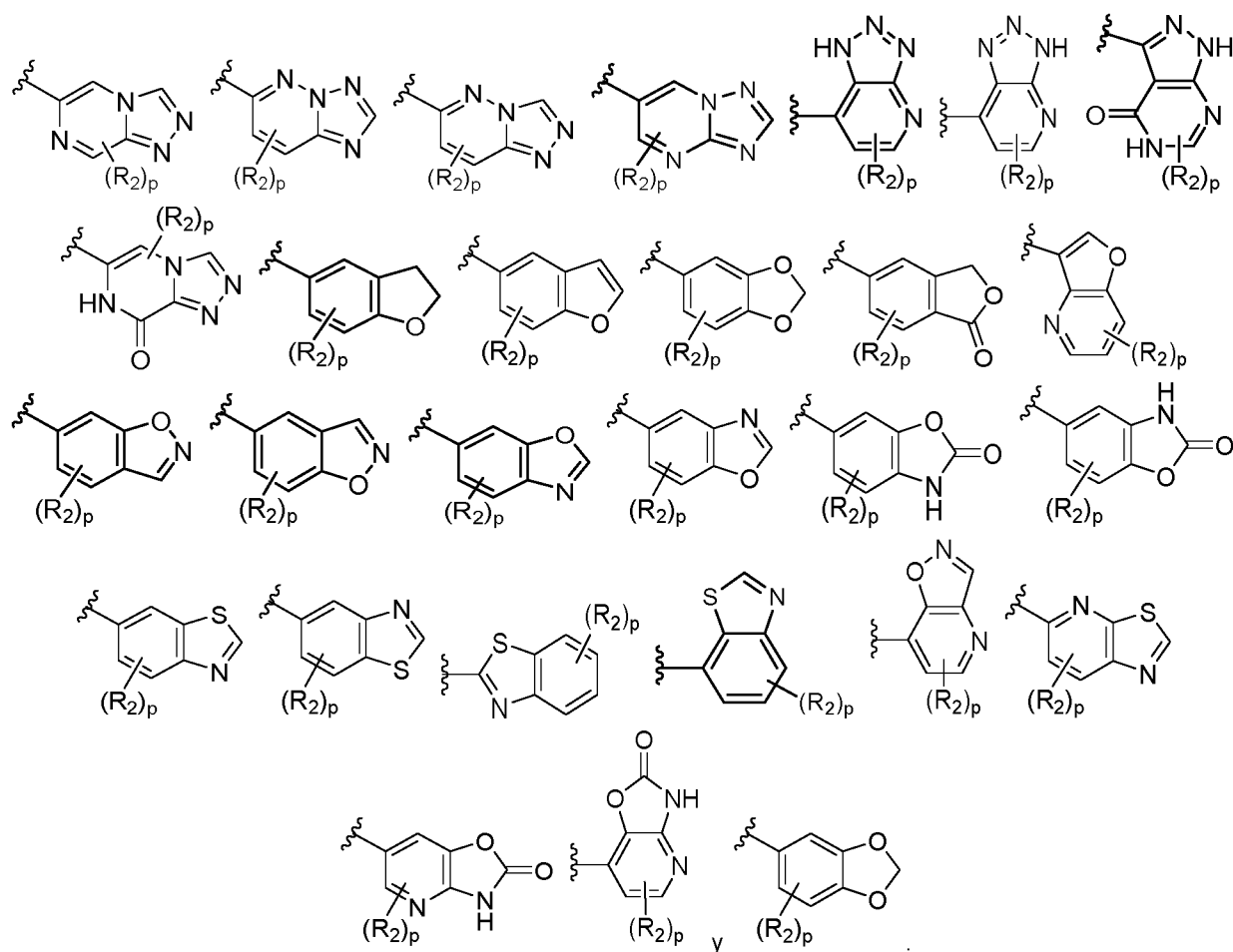


En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R₂ es independientemente F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCHF₂, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₂CH₃), -C(O)(tiazolilo), -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)C(CH₃)₃, -NH(CH₂-ciclopropilo), ciclopropilo, metilpiperidinilo, metilpiperazinilo, amino-oxadiazolilo, imidazolilo, o triazolilo. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R₂ es independientemente F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, o ciclopropilo. Asimismo, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales p es 2; un R₂ es -CH₃, y el otro R₂ es F, Cl, -CN, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, o ciclopropilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:

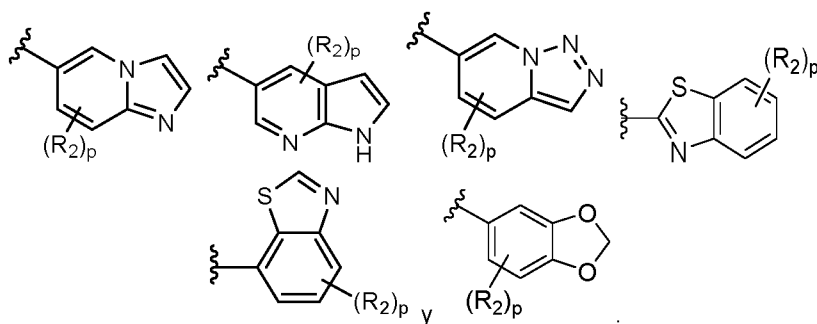






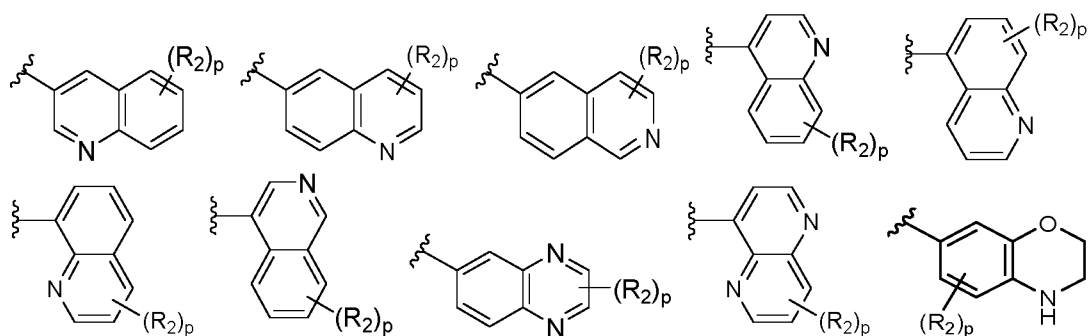
5

En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales G es:

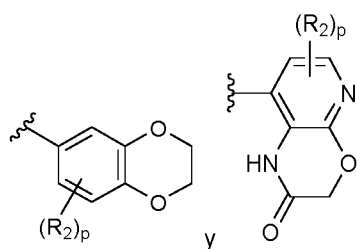


10

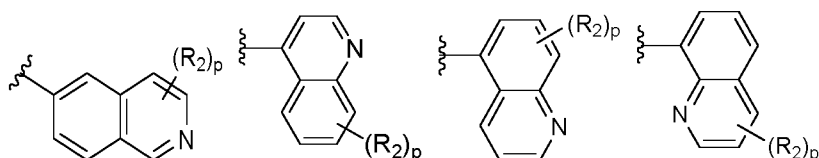
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es un anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



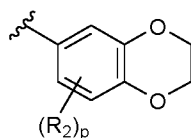
15



En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales G es:

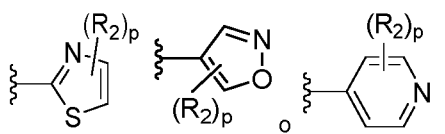


y

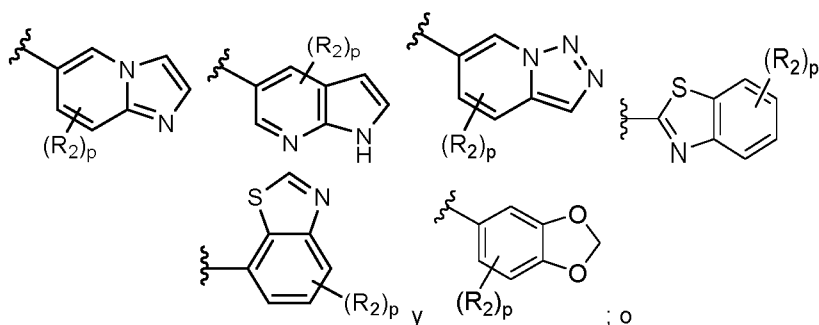


En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde G es:

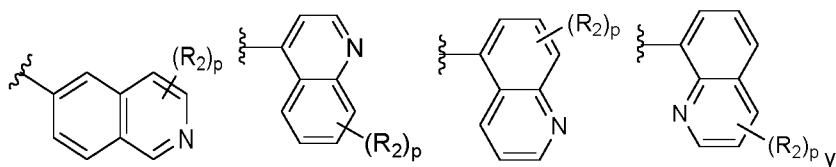
- (i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -S(O)₂CH₃, o -S(O)₂(fenilo);
- (ii)

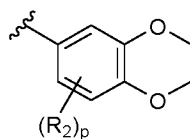


- (iii) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



- (iv) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:





En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_2 es independientemente F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_2 es independientemente F, $-\text{CH}_3$, o $-\text{OCH}_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde p es cero, 1, 2, o 3. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales p es 1 o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, 6-azabicyclo[3,2,1]octanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 1 R_{4b} .

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, 6-azabicyclo[3,2,1]octanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 3 R_{4b} . En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 2 R_{4b} .

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde A es piperidinilo, fenilo, o piridinilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 1 R_{4b} . En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales A es piperidinilo o fenilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 1 R_{4b} . También, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales A es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 1 R_{4b} .

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 1 R_{4b} ; y L es un enlace. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales A es piperidinilo, fenilo, o piridinilo, cada uno sustituido con $-\text{L-R}_4$ y cero a 1 R_{4b} ; y L es un enlace.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}-$. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, u $-\text{O}-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es un enlace.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es un $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es $-\text{CR}_x\text{R}_x-$. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{CH}_2-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es $-\text{CR}_x\text{R}_x-$. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es $-\text{O}-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}-$. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-1}-$. Asimismo, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{C}(\text{O})-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ o $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ o $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ o $-\text{C}(\text{O})-$. Asimismo, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_x es hidrógeno.

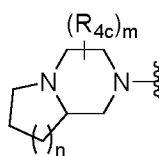
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde L es un enlace, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}-$. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales L es un enlace o $-\text{C}(\text{O})-$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_4 es $-N(CH_3)_2$.

5 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_4 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, azabicyclo[3,2,1]octanilo, diazaespiro[3,3]heptanilo, o hexahidropirrololo[3,4-c]pirrolilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a} .

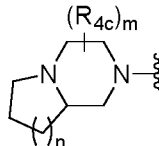
10 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_4 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a} . En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales R_4 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o piridinilo. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales R_4 es piperidinilo, piperazinilo, o piridinilo.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_4 es



20 En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales n es 1 o 2. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales n es 1. Asimismo, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales n es 2.

25 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_4 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o piridinilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a} ; o



30 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_{4a} es independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2$ (ciclobutilo), $-CH_2$ (oxetanilo), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)$ (ciclopropilo), azetidino, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de $-OH$ o $-CH_3$.

35 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_{4b} es F o Cl. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales R_{4b} es F.

40 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde cada R_{4a} es independientemente alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH_2$ (oxetanilo), $-C(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $-NR_x$ (alquilo C_{1-3}), $-NR_x$ (ciclopropilo), azetidino, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de $-OH$ o $-CH_3$.

45 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde cada R_{4c} es independientemente alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-2} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)OCH_2CH_3$, o cicloalquilo C_{3-6} . En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_{4c} es independientemente alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-4}), $-C(O)$ (alquilo C_{1-2}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)OCH_2CH_3$, o cicloalquilo C_{3-4} .

50 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, o cicloalquilo C_{3-4} . En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales R_1 es hidrógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, o ciclopropilo. Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales R_1 es hidrógeno o $-CH_3$.

55 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales

de los mismos en donde R_1 es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, o ciclopropilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde cada R_2 es independientemente F, Cl, $-CN$, $-OH$, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , cianoalquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , aminoalquilo C_{1-2} , $-(CH_2)_{0-2}O$ (alquilo C_{1-3}), cicloalquilo C_{3-6} , $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH_2$ (fenilo), o fenilo. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_2 es independientemente Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, o $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$. También, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_2 es independientemente Cl, $-CH_3$, $-CH_2OH$, o $-OCH_3$.

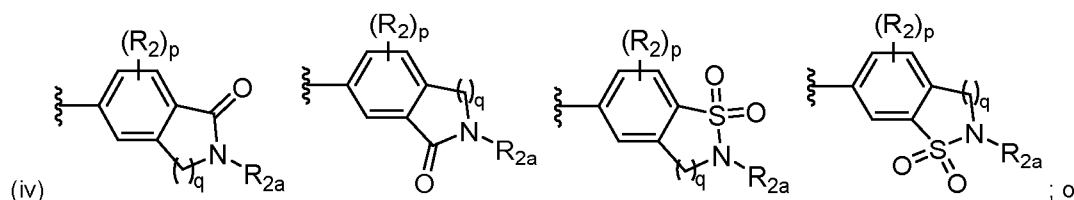
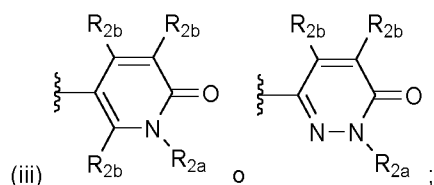
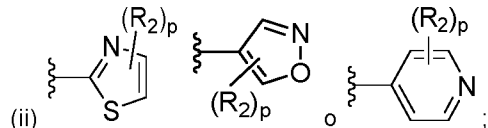
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde R_{2a} es alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH_2$ (fenilo), tetrahidrofuranilo, o fenilo; y cada R_{2b} es independientemente H, F, Cl, $-CN$, $-NR_xR_x$, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_{0-2}O$ (alquilo C_{1-2}), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (ciclopropilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-2}), $-C(O)NR_x$ (alquilo C_{1-3}), $-CR_x=CH_2$, o $-CH=CH$ (C_{3-6} cicloalquilo). Además, en esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales R_{2a} es $-CH_3$; y cada R_{2b} es independientemente H, Cl, o $-CH_3$.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, Cl, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, o ciclopropilo. En esta modalidad se incluyen compuestos en los cuales cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, o ciclopropilo. Además, se incluyen compuestos en los cuales cada R_5 es hidrógeno $-CH_3$, o $-CF_3$.

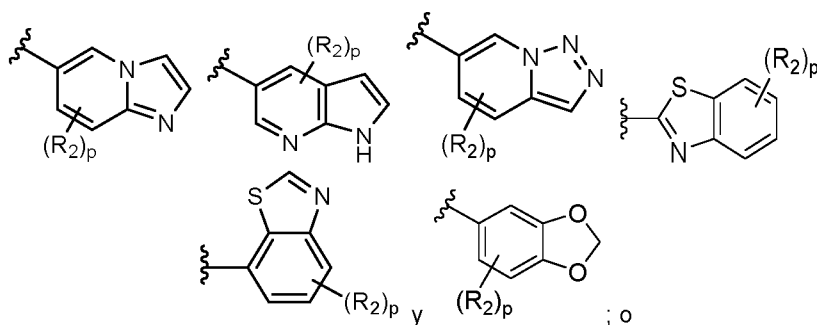
En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, en donde:

G es:

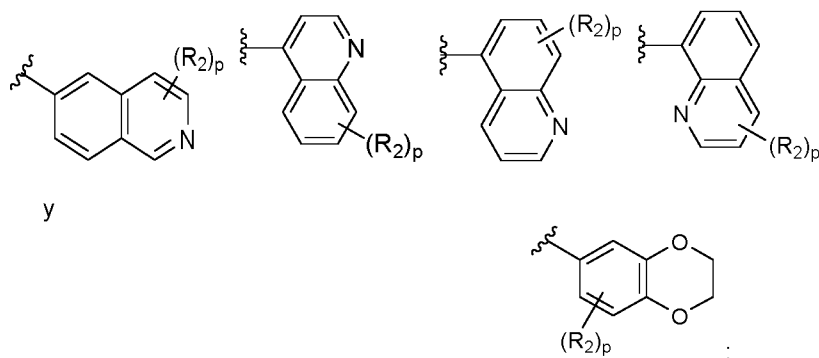
(i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-C(O)NR_yR_y$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (fenilo), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)(NH)NR_xR_x$, y $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$;



(v) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



(vi) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con -L-R₄ y cero a 2 R_{4b};

L es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, o -C(O)(CH₂)₀₋₂-;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o fluoroalquilo C₁₋₂;

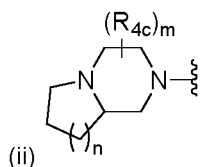
cada R₂ es independientemente F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, cianoalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₂, -(CH₂)₀₋₂O(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, -NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(fenilo), o fenilo;

R_{2a} es alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(fenilo), tetrahydrofurano, o fenilo;

cada R_{2b} es independientemente hidrógeno, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₃, -(CH₂)₀₋₂O(alquilo C₁₋₂), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(ciclopropilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₂), -C(O)NR_x(alquilo C₁₋₃), -CR_x=CH₂, o -CH=CH(cicloalquilo C₃₋₆);

R₄ es:

(i) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a}; o



cada R_{4a} es independientemente alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -(CH₂)₁₋₂OCH₃, cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(oxetanilo), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)CH₂(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NR_x(alquilo C₁₋₃), -NR_x(ciclopropilo), azetidino, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH o -CH₃;

R_{4b} es F o -CH₃;

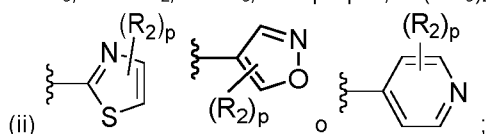
cada R_{4c} es independientemente alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(fenilo), -C(O)CH₂(fenilo), -C(O)OCH₂CH₃, o cicloalquilo C₃₋₆; y

cada R₅ es independientemente hidrógeno, F, Cl, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂, o ciclopropilo.

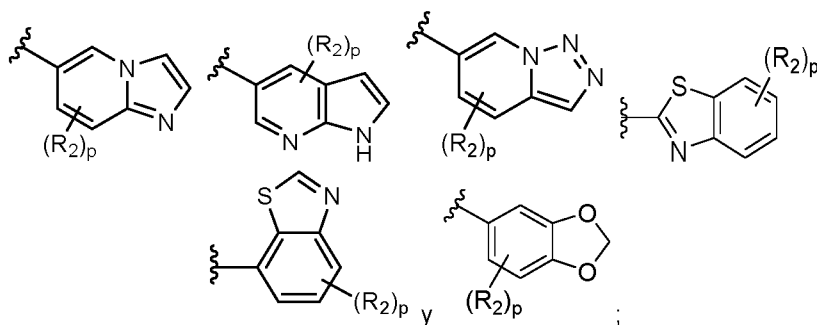
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde:

G es:

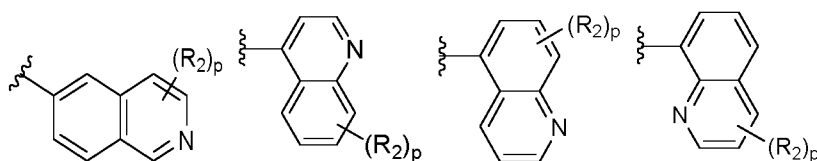
(i) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂(fenilo), -NHS(O)₂CH₃, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂;



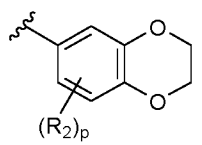
(iii) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



5 (iv) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



y



A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con -L-R₄ y cero a 2 R_{4b};

L es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o -O-;

R₁ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, o ciclopropilo;

cada R₂ es independientemente F, -CH₃, o -OCH₃;

R₄ es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, azabicyclo[3,2,1]octanilo, diazaespiro[3,3]heptanilo, o hexahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a};

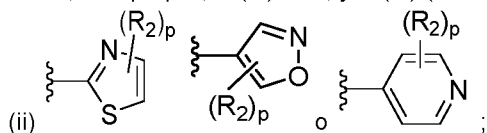
R_{4a} es independientemente -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -N(CH₃)(ciclopropilo), azetidino, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de -OH o -CH₃; y

cada R₅ es independientemente hidrógeno, -CH₃, o -CF₃.

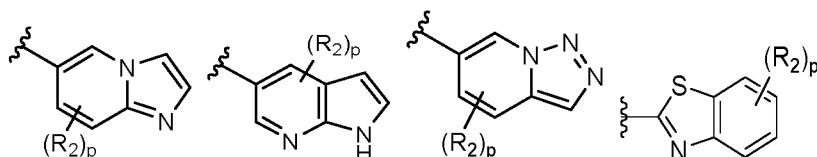
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde:

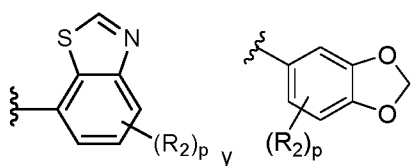
G es:

(i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, ciclopropilo, -S(O)₂CH₃, y -S(O)₂(fenilo);

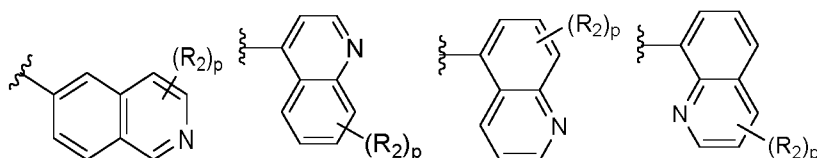


(iii) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:

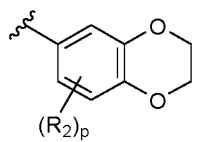




(iv) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



y



A es piperidinilo o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con -L-R₄;

L es un enlace;

R₁ es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, o -CH₂CHF₂;

cada R₂ es independientemente F, -CH₃, o -OCH₃;

R₄ es piperidinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a};

R_{4a} es independientemente -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, o -CH₂(ciclopropilo); y

cada R₅ es independientemente hidrógeno, -CH₃, o -CF₃.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos en donde: Q₁ es A; Q₂ es R₅; G es dimetoxifenilo; A es piperidinilo sustituido con -L-R₄; L es un enlace; R₄ es piperidinilo sustituido con cero a 2 R_{4a}; R_{4a} es independientemente -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, o ciclopropilo; y cada R₅ es independientemente hidrógeno, -CH₃, o -CF₃.

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, en donde tal compuesto es: 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (5); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (6); 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (7); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (9); 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (10); 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (34); 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (35); 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (36); 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (37); 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (38); 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (39); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (41); 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (42); 4-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (88); 4-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (89-90); 7-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (91); 7-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (92-93); 6-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (99); 6-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (100-101); 4-fluoro-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (184); 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (185); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (186); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(1'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (187); 4-fluoro-5-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (188); 4-fluoro-5-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (189-190); 5-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (191-192); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-ilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (193-

194); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (195-196); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (197-198); 4-fluoro-5-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (199-200); 7-fluoro-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (201); 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (202); 5-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (203); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-ilmetil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (204); 5-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (205); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (206); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (207); 7-fluoro-5-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (208); 7-fluoro-5-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (209-210); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (211-212); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (213-214); 5-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (215-216); 5-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (217-218); 6-fluoro-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (240); 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (241); 5-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (242); 5-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (243); 6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (244); 6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (245); 6-fluoro-5-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (246); 6-fluoro-5-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (247-248); 5-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (249-250); 5-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (251-252); 6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (253-254); 6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (255-256); o 6-fluoro-5-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (257-258).

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, en donde tal compuesto es: 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (1); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (2); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (3); 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (4); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (8); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (11); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(2-isopropil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (12); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (13); 1-(4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,4'-bipiperidin]-1-il)-2-metilpropan-1-ona (14); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (15); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(2-isopropil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (16); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (17-18); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (19-20); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(8-(1-isopropilpiperidin-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (21); 6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (22); 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (23); 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (24); 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (25); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (26); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (27); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (28); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (29); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (30); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (31); 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (32); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (33); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (40); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (43); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (44); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (45); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (46); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(2-isobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (47); 6-(1-(2-ciclopropilometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (48); 6-(1-(2-ciclobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (49); 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(8-(1-isobutilpiperidin-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (50);

6-(8-(1-ciclopropilopiperidin-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (51); 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (52); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (53); 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (54); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (55); 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (56); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (57); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (58); 4-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (59); 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (60); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (61); 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (62); 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (63); 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (64); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (65); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (66); 2-(3-bromo-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (67); 2-(4-ciclopropilofenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (68); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (69); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]tiazol (70); 4-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (71); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (72); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (73); 6-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (74); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(4-(fenilosulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (75); 2-(3-(difluorometoxi)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (76); 7-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]tiazol (77); 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (78); 2-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol (79); tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (80); 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (81); 8-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (82); 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (83); 6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (84-85); 6-(4-(4-isopropilopiperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (86); 7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (87); 7-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (94-95); 5-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (96); 5-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (97-98); 7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (102); 7-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (103-104); 4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (105); 4-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (106-107); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (108-109); 6-(1-(1-ciclobutiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (110-111); 4-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) bencenosulfonamida (112); 7-fluoro-6-(1-(1-isopropiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (113-114); 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (115); 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (116-117); 6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (118); 6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,7-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (119); 6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,5-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (120); 6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (121); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (122); 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (123-124); 6-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (125); 6-(6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (126); 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (127); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (128); 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (129); 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (130); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (131); 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (132); 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (133); 6-(1-(1-isopropiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (134); 6-(1-(1-ciclobutiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (135); 6-(1-(1-isobutiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (136); 6-(1-(1-ciclopropilometil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (137); 6-(1-(1-ciclobutilometil)azepan-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (138); 6-(1-(2-isopropil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (139); 6-

(1-(2-clicobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
(140); 6-(1-(2-isobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (141); 6-(1-(2-ciclopropilometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (142); 6-(1-(2-(cliclobutylometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-
dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (143); 2-(3,4-dimetroxifenil)-6-(1-(8-isopropil-8-
azabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (144-145); 6-(1-(8-cliclobutil-8-
azabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (146-147); 6-(1-(8-
(ciclopropilometil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol
(148-149); 6-(1-(8-(cliclobutilometil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-
benzo[d]imidazol (150-151); 6-(1-(8-cliclobutil-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (152-153); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-
il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (154-155); 6-(1-(8-(cliclobutilometil)-8-
abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (156-157); 1,4-
dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol
(158-159); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
4-il)-1H-benzo[d]imidazol (160-161); 6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (162-163); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-
abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (164-165); 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-6-(1-(8-
(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (166-167); 2-(3,4-
dimetoxifenil)-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (168-
169); 6-(4-(4-isotubilopiperezin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (170); 6-(4-(4-
(ciclopropilometil)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (171); 6-(4-(4-
(cliclobutilometil)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (172); 6-(4-(4-(2-
metoxietil)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (173); 6-(4-(4-
cliclobutilopiperezin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (174); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-
bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluro-1H-benzo[d]imidazol (175); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(4-
(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (176); 7-fluro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-
(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (177); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluro-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (178); 6-(1'(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluro-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (179); 6-(1'-cliclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
1H-benzo[d]imidazol (180); 7-fluro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (181); 7-fluro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (182); 7-fluro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-ilmetil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (183); 7-fluro-6-(1-(8-isobutil-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (219-220); 5-fluro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (221); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (222); 6-(1'-cliclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (223); 6-(1'(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (224); 5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (225); 5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-
1H-benzo[d]imidazol (226); 5-fluro-6-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (227); 5-fluro-6-(1-(8-isobutil-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (228-229); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-
il)-5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (230-231); 6-(1-(8-cliclobutil-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-
3-il)piperidin-4-il)-5-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (232-233); 5-fluro-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (234-235); 5-
fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (236-237); 5-fluro-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (238-239); 7-fluro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (259); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluro-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (260); 6-(1'(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluro-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (261); 6-(1'-cliclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluro-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (262); 7-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-
bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (263); 7-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-
[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (264); 7-fluro-6-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-
(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (265); 7-fluro-6-(1-(8-isobutil-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-
metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (266-267); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-
il)piperidin-4-il)-7-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (268-269); 6-(1-(8-cliclobutil-8-
abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (270-271); 7-
fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (272-273); 7-fluro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-
abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (274-275); 7-fluro-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-
abzabiccilo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fen

metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (281); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (282-283); 4-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (284-285); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (286-287); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (288-289); 4-fluoro-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (290-291); 6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (292-293); 4-fluoro-6-(1-(1-isopropilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (294-295); 4-fluoro-6-(1-(1-isobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (296-297); 6-(1-(1-(ciclopropilometil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (298-299); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (300-301); 4-fluoro-6-(1-(1-(2-metoxietil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (302-303); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (304-305); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (306-307); 6-(1-(1-(2-metoxietil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (308-309); 7-fluoro-6-(1-(1-isobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (310-311); 6-(1-(1-(ciclobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (312-313); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (314-315); 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (316-317); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-fenil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (318); 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (319); 1-ciclopropil-6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (320); 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (321); 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (322-323); 1-ciclopropil-6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (324-325); 6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (326-327); 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (328-329); 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,7-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (330); 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,5-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (331); 6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (332-333); 6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (334); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (335-336); 6-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (337); 6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (338); 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (339); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (340-341); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (342); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (343); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (344); 6-(1-(8-(ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (345); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (346); 6-(1-(8-(ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (347); 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (348); 6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (349-350); 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (351-352); 6-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (353); 6-(6-(1-(8-(ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (354); 6-(6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (355-356); 6-(6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (357); 6-(6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (358); 6-(6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (359); 6-(6-(1-(8-(ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (360); 6-(6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (361); 6-(6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (362); 1,4-dimetil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (363); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (364); 6-(6-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (365); 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-4-metilpiperidin-4-ol (366); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (367); 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (368); 1,4-dimetil-2-

(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (369); 1,4-dimetil-6-(4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (370); 6-(4-((6-isobutil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (371); 1-ciclopropil-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (372);

5 N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil))piperidin-4-amina (374); N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil))piperidin-4-amina (375); 1-(4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (376); 1-(4-(2-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (377); 1-(4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (378);

10 N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)piperidin-4-amina (379); 1-(4-(2-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (380); 1-(4-(2-(3,5-difluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (381); 1-(4-(2-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (382); 4-(6-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzonitrilo (383); N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)piperidin-4-amina (384); 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (385); 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-N-etil-N-metilpiperidin-4-amina (386); 6-(3-fluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (387); 6-(3-fluoro-4-((cis-5-metilohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (388); 6-(4-((4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (389); 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-fluorobencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (390); 6-(3,5-difluoro-4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (391); 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2,6-difluorobencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (392); N-ciclopropil-1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N-metilpiperidin-4-amina (393); N-ciclopropil-1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-fluorobencil)-N-metilpiperidin-4-amina (394); 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(pirrolidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (395); 6-(4-((cis-5-isobutilohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (396); 6-(4-((cis-5-isopropilohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (397); 1,4-dimetil-6-(4-((cis-5-metilohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (398); 6-(4-((6-isopropil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (399); 1,4-dimetil-6-(4-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (400); 6-(4-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (401); 6-(4-(4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (402); 6-(4-((4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (403); 6-(3-fluoro-4-((6-isopropil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (404); 6-(3-fluoro-5-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (405); 6-(3-(4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)-5-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (405); 1-ciclopropil-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (407); 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (408); 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (409); 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(4-((6-isopropil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (410); 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(4-((6-isobutil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (411); 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (412); 6-(4-((4-isopropilopiperazin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (413); 6-(4-((4-isobutilopiperazin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (414); 1-ciclopropil-7-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (415); 6-(4-((1-isopropilopiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (416); 6-(4-((1-isobutilopiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (417); 6-(1-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (418); 1,4-dimetil-6-(1-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (419); 4-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)fosfonato de dietilo (420); 4-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)fosfonato de dietilo (421); 4-(6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)fosfonato de dietilo (422); 1-((4-(1-(115-etil)-2-(p-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)metil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (423); N-(4-(6-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (424); 1-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (425); 1-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (426); o N-(3-(6-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (427).

60

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores TLR9 Cl_{50} de $\leq 0,6 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores TLR9 Cl_{50} de $\leq 0,1 \mu M$.

65 Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores TLR9 Cl_{50} de $\leq 0,05 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores TLR9 CI_{50} de $\leq 0,025 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores TLR9 CI_{50} de $\leq 0,015 \mu M$.

5 Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores TLR9 CI_{50} de $\leq 0,01 \mu M$.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

15 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para hacer un compuesto de la presente invención.

20 En otra modalidad, la presente invención proporciona un intermediario para hacer un compuesto de la presente invención.

25 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Definiciones

30 Las características y ventajas de la invención pueden ser comprendidas más fácilmente por los expertos en la técnica, al leer la siguiente descripción detallada. Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen arriba y abajo en el contexto de modalidades separadas, pueden también combinarse para formar una única modalidad. A la inversa, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también pueden combinarse para formar subcombinaciones de las mismas. Las modalidades identificadas aquí como ejemplares o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitantes en el alcance de la invención como se define por las reivindicaciones.

A menos que se indique específicamente lo contrario, las referencias hechas en singular pueden incluir también el plural. Por ejemplo, "un" y "uno" pueden referirse a uno, o a uno o más.

40 Como se usa en el presente documento, la fase "compuestos" se refiere al menos a un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) incluye un compuesto de la Fórmula (I) y dos o más compuestos de la Fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

45 Las definiciones establecidas en el presente documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente a la que se hace referencia en el presente documento.

50 A continuación, se enumeran las definiciones de diferentes términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal y como se usan a lo largo de la descripción (a menos que se limiten de otro modo en casos específicos), ya sea individualmente o como parte de un grupo más amplio.

55 A lo largo de la descripción, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

De conformidad con una convención usada en la técnica,



60 se usa en las fórmulas estructurales del presente documento, para representar el enlace que es el punto de unión de la fracción o el sustituyente a la estructura del núcleo o de la estructura fundamental.

Los términos "halo" y "halógeno," como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br, y I.

El término “ciano” se refiere al grupo -CN.

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

El término “oxo” se refiere al grupo =O.

El término “alquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo y i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, y t-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilobutilo, 3-metilpentilo, y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo en particular. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” denota grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con uno a seis átomos de carbono.

El término “fluoroalquilo” como se usa en el presente documento, se pretende que incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “fluoroalquilo C₁₋₄” tiene la intención de incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término “aminoalquilo” incluye grupos alquilo saturados de cadena lineal y ramificada sustituidos con uno o más grupos amina. Por ejemplo, “aminoalquilo” incluye -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, y C₁₋₄ aminoalquilo.

El término “hidroxialquilo” incluye grupos alquilo saturados de cadena lineal y ramificada sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, “hidroxialquilo” incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, y hidroxialquilo C₁₋₄.

El término “aminoalquilo” incluye grupos alquilo saturados de cadena lineal y ramificada sustituido con uno o más grupos amina. Por ejemplo, “aminoalquilo” incluye -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, y aminoalquilo C₁₋₄.

El término “cianoalquilo” incluye grupos alquilo saturados de cadena lineal y ramificada sustituido con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, “aminoalquilo” incluye -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, y cianoalquilo C₁₋₄.

El término “alcoxi,” como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unidos al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, el grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, “alcoxi C₁₋₃” denota grupos alcoxi con uno a tres átomos de carbono.

Los términos “fluoroalcoxi” y “-O(fluoroalquilo)” representan a un grupo fluoroalquilo como se define líneas arriba unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, “fluoroalcoxi C₁₋₄” tiene la intención de incluir grupos fluoroalcoxi C₁, C₂, C₃, y C₄.

El término “alcoxialquilo,” como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido a través de su átomo de oxígeno a un grupo alquilo, que está unido al resto molecular de origen a través de un átomo de carbono, por ejemplo, el grupo metoximetilo (-CH₂OCH₃). Por ejemplo, “alcoxialquilo C₂₋₄” denota grupos alcoxialquilo con dos a cuatro átomos de carbono, como -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂CH₂OCH₂CH₃.

El término “cicloalquilo,” como se usa en este documento, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en un subíndice después del símbolo “C”, el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo en particular. Por ejemplo, “cicloalquilo C₃₋₆” denota grupos cicloalquilo con tres a seis átomos de carbono.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesos. toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I) como sólidos amorfos.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término “solvato” significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporen una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto solvatos en fase de solución

como solvatos aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

Varias formas de profármacos son muy conocidas en la técnica y se describen en Rautio, J. *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

Además, los compuestos de Fórmula (I), después de su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contenga una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de Fórmula (I), respectivamente ("sustancialmente puro"). Que luego se usa o se formula como se describe en el presente documento. Tales compuestos "sustancialmente puros" de la Fórmula (I) también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está destinada a incorporar compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención por sí sola o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para actuar como inhibidor de TLR9, o eficaz para tratar o prevenir trastornos asociados con una enfermedad o trastorno fibrótico, desregulación de ácidos biliares, como fibrosis patológica.

Como se usa en este documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que el estado patológico ocurra en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado patológico pero aún no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado de enfermedad.

Se pretende que los compuestos de la presente invención incluyan todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en este documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados como $-\text{CD}_3$.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención son útiles para inhibir el receptor TLR9.

Una modalidad proporciona un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la desregulación de los ácidos biliares en un paciente que necesita tal tratamiento, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el paciente.

Una modalidad proporciona un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad del receptor TLR9 en un paciente que necesita tal tratamiento, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el paciente.

En una modalidad, el método para el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

Una modalidad proporciona un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para provocar un efecto agonizante del receptor TLR9 en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección que se asocia con la disfunción de TLR9 incluye fibrosis patológica, cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos o colestáticos.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección se asocia con fibrosis, que incluye fibrosis hepática, biliar, renal, cardíaca, dérmica, ocular y pancreática.

En otras modalidades, la enfermedad, trastorno o afección se asocia con trastornos de proliferación celular, como el cáncer. En algunas modalidades, el cáncer incluye neoplasias o crecimiento de tumores sólidos. En otras modalidades, el cáncer incluye metástasis tumoral. En algunas modalidades, el cáncer es de hígado, vesícula biliar, intestino delgado, intestino grueso, riñón, próstata, vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, genitales, tracto genitourinario, cabeza, laringe, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, piel, bazo, estómago, testículo o tiroides. En otras modalidades, el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma.

Los ejemplos de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con la actividad de FXR que pueden prevenirse, modularse o tratarse de conformidad con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inyección de trasplante, trastornos fibróticos (por ejemplo, fibrosis hepática, fibrosis renal), trastornos inflamatorios (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síndrome del intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés)), así como trastornos de proliferación celular (por ejemplo, , cáncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos).

Los trastornos fibróticos, los trastornos inflamatorios, así como los trastornos de proliferación celular, que son adecuados para ser prevenidos o tratados por los compuestos de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), alcohólico o esteatohepatitis alcohólica o no alcohólica (NASH), hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis inducida por fármacos, cirrosis biliar, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático, nefropatía, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), secreción pancreática anormal, hiperplasia prostática benigna, enfermedad de la vejiga neuropática, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía por IgA, nefropatía inducida por fármacos o trasplantes, nefropatía autoinmune, nefritis lúpica fibrosa, fibrosis renal, enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés), enfermedad renal diabética (DKD, por sus siglas en inglés), fibrosis cutánea, queloides, esclerosis sistémica, esclerodermia, fibrosis inducida por virus, fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés), enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial inespecífica (NSIP, por sus siglas en inglés), neumonía intersticial habitual (UIP, por sus siglas en inglés), fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar familiar, fibrosis de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fiebre aftosa, cáncer, mieloma, fibroma, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, leucemia, leucemia linfocítica crónica, sarcoma de Kaposi, tumores sólidos, infarto cerebral, hemorragia cerebral, dolor neuropático, neuropatía periférica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en inglés), glaucoma, fibrosis ocular, cicatrización corneal, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR, por sus siglas en inglés), cicatrización por cirugía de filtración de glaucoma penfigoide, enfermedad de Crohn o lupus eritematoso sistémico; formación de queloides como resultado de una cicatrización anormal de heridas; fibrosis que se produce después de un trasplante de órganos, mielofibrosis y fibromas. En una modalidad, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular, que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de dichos compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular del mismo.

La presente descripción también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular del mismo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un primer y segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compueato de la presente invención, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno de proliferación celular, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho primer y segundo agente terapéutico.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente

invención y agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes terapéuticos adicionales, tales como uno o más agentes terapéuticos antifibróticos y/o anti-inflamatorios.

En una modalidad, los agentes terapéuticos adicionales usados en composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan de uno o más, preferiblemente uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: inhibidores del receptor de TGF β (por ejemplo, galunisertib), inhibidores de la síntesis de TGF β (por ejemplo, pirfenidona), inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) y cinasas receptoras del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, nintedanib), anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha_v\beta_6$ integrina (por ejemplo, 3G9), pentraxina-2 humana recombinante humana, amiloide sérico P humano recombinante, anticuerpo humano recombinante contra TGF β -1, -2, y -3, antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, macitentan), interferón gamma, Inhibidor de cinasa amino c-Jun terminal (JNK) (por ejemplo, 4-[[9-[(3S)-tetrahydro-3-furanil]-8-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-9H-purin-2-yl]amino]-trans-ciclohexanol, ácido 3-pentilobencenoacético (PBI-4050), derivado de porfirina tetra-sustituido que contiene manganeso (III), anticuerpo monoclonal dirigido a eotaxina-2, anticuerpo de interleucina-13 (IL-13) (por ejemplo, lebrikizumab, tralokinumab), anticuerpo biespecífico dirigido a interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13), agonista del receptor de taquiquinina NK1 (por ejemplo, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Sustancia P), Cintredequina Besudotox, anticuerpo monoclonal IgG1 kappa derivado de ADN recombinante humano contra el factor de crecimiento conectivo y anticuerpo IgG1 kappa completamente humano, selectivo para el ligando 2 de quimiocina CC (por ejemplo, carlumab, CCX140), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (por ejemplo, sildenafil), agentes para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como antagonistas muscarínicos (por ejemplo, tiotropio, bromuro de ipatropio), agonistas adrenérgicos β_2 (por ejemplo, salbutamol, salmeterol), corticosteroides (por ejemplo, triamcinolona, dexametasona, fluticasona), agentes inmunosupresivos (por ejemplo, tacrolimus, rapamicina, pimecrolimus) y agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de condiciones fibróticas, como fibrosis hepática, biliar y renal, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NALFD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis cardíaca, fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y esclerosis sistémica. Los agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de tales condiciones fibróticas incluyen, entre otros, agonistas de FXR (por ejemplo, OCA, GS-9674 y LJN452), inhibidores de LOXL2 (por ejemplo, simtuzumab), antagonistas de LPA1 (por ejemplo, BMS- 986020 y SAR 100842), moduladores de PPAR (por ejemplo, elafibrinor, pioglitazona y saroglitazar, IVA337), inhibidores de SSAO/VAP-1 (por ejemplo, PXS-4728A y SZE5302), inhibidores de ASK-1 (por ejemplo, GS-4997 o selonsertib), inhibidores de ACC (por ejemplo, CP-640186 y NDI-010976 o GS-0976), miméticos de FGF21 (por ejemplo, LY2405319 y BMS-986036), inhibidores de caspasa (por ejemplo, emricasan), inhibidores de NOX4 (por ejemplo, GKT137831), inhibidor de MGAT2 (por ejemplo, BMS-963272), inhibidores de integrina α_v (por ejemplo, abituzumab) y conjugados de ácido biliar/ácido graso (por ejemplo, aramchol). Los agonistas de FXR de varias modalidades de la presente invención también pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos tales como inhibidores de CCR2/5 (por ejemplo, cenicriviroc), inhibidores de Galectin-3 (por ejemplo, TD-139, GR-MD-02), antagonistas de los receptores de leucotrienos (por ejemplo, tiplelukast, montelukast), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, remogliflozina), agonistas del receptor de GLP-1 (por ejemplo, liraglutida y semaglutida), inhibidores de FAK (por ejemplo, GSK-2256098), agonistas inversos de CB1 (por ejemplo, JD-5037), agonistas de CB2 (por ejemplo, APD-371 y JBT-101), inhibidores de autotaxina (por ejemplo, GLPG1690), inhibidores de prolil ARNt sintetasa (por ejemplo, halofugenona), agonistas de FPR2 (por ejemplo, ZK-994) y agonistas de THR (por ejemplo, MGL: 3196). En otra modalidad, se seleccionan agentes terapéuticos adicionales usados en composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados de uno o más, preferiblemente uno a tres, de agentes inmunooncológicos, tales como Alemtuzumab, Atezolizumab, Ipilimumab, Nivolumab, Ofatumumab, Pembrolizumab y Rituximab.

Cuando los términos “condición asociada a TLR9” o “enfermedad o trastorno asociado a TLR9” se usan en este documento, cada uno pretende abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran en forma extensa, así como cualquier otra condición que se vea afectada por inhibición de TLR9.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference* (PDR, por sus siglas en inglés) (Referencia de Escritorio para Médicos, en español) o según lo determine de otro modo un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas a TLR9.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como se describió anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de conformidad con técnicas como las bien conocidas en la técnica

de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio en general aceptado en la técnica, para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de conformidad con varios factores dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluidos tales ingredientes adicionales en la formulación por una variedad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores involucrados en su selección se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª Edición (2013).

Los compuestos de conformidad con la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de compuesto de Fórmula (I) a administrar.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal o parental incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intraesternal en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente desintegrante como la crospovidona. La mezcla de vehículo puede introducirse en una cápsula de gelatina o comprimirse como una tableta. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar como una tableta o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero puede determinarse usando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, tabletas, grageas, grageas, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral se pueden preparar de conformidad con cualquier método conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables al gusto, una composición farmacéutica de conformidad con la invención puede contener al menos un agente seleccionado a partir de edulcorantes, aromatizantes, colorantes, demulcentes, antioxidantes y conservadores.

Una tableta puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado para la fabricación de tabletas. Los excipientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Asimismo, una tableta puede estar sin recubrir o recubierta mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retrasar la desintegración y absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del ingrediente activo durante un tiempo más largo. Los materiales enmascaradores del sabor solubles en agua ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales ejemplares de retardación del tiempo incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I)

con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio; y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida y aceite de oliva.

Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes ejemplares adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileño con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservador, tal como, por ejemplo, etilo y p-hidroxibenzoato de n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente aromatizante; y/o al menos un agente edulcorante, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartame.

Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuate; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura; y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión aceitosa agradable al paladar, se puede añadir al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente y/o al menos un agente aromatizante a la suspensión aceitosa. Una suspensión aceitosa puede contener además al menos un conservador, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilato y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservador. Los agentes dispersantes, humectantes y agentes de suspensión adecuados son los ya descritos anteriormente. Los conservadores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de la Fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la Fórmula (I) puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede ser proporcionada, pero no se limita a, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuate; un aceite mineral, como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante (s) con o sin estabilizador (s) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Una emulsión también puede contener un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservador y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden, por ejemplo, también administrarse por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables ejemplares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y solventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o soluciones inyectables estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los

compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o varios amortiguadores. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El ingrediente activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización con cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de la Fórmula (I) en una fase aceitosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de soya y lecitina; 2) combinar la fase oleosa que contiene la Fórmula (I) con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesar la combinación para formar una microemulsión.

Puede prepararse una suspensión acuosa u oleaginosa estéril de conformidad con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y se puede preparar una suspensión oleaginosa estéril con un medio de suspensión o solvente estéril no tóxico aceptable, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, mono o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenoeglicol 1000, tensioactivos usados en formas farmacéuticas como Tweens, aceite de ricino polietoxilado como el tensioactivo CREMOPHOR (BASF) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Las ciclodextrinas como alfa, beta y gamma ciclodextrina, o derivados modificados químicamente como hidroxialquilociclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en este documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención se pueden procesar de conformidad con métodos convencionales de farmacia, para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluidos humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, amortiguadores, etc. También se pueden preparar tabletas y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención dependen de una variedad de factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de forma rutinaria usando métodos estándar. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,005 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Con fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, alquilo ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego tabletas o encapsulados para una administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilo celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado a partir de cualquier vehículo, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de la

La presente descripción también contempla un artículo de fabricación. Como se usa en este documento, el artículo de fabricación incluye, entre otros, kits y paquetes. El artículo fabricado de la presente descripción comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un inserto que indique que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. En otra modalidad, el inserto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar trastornos cardiovasculares, diuresis y/o natriuresis. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo contenedor, en el que los componentes (a) y (b) están ubicados dentro del segundo contenedor y el componente (c) está ubicado dentro o fuera del segundo contenedor. Ubicado dentro del primer y segundo contenedores significa que el contenedor respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este contenedor puede ser para fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. El primer recipiente está destinado a cubrir una botella, tarro, vial, frasco, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, conservar, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el inserto. Los ejemplos del segundo contenedor incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsos y sacos. El inserto puede fijarse físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación, o puede descansar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Alternativamente, el inserto se encuentra en el exterior del segundo recipiente. Cuando se encuentra en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el inserto esté físicamente adherido mediante cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación. Alternativamente, puede estar adyacente o tocar el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

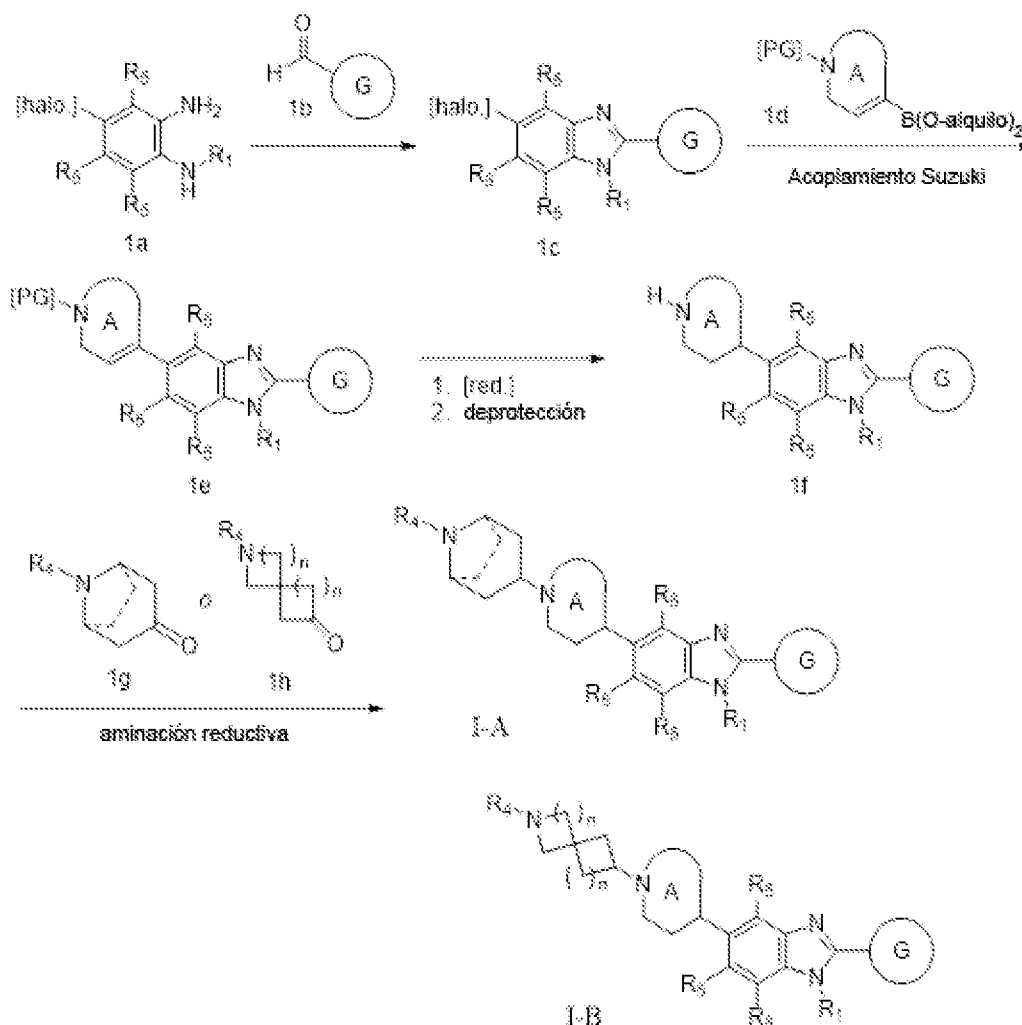
El inserto es una etiqueta, rótulo, marcador u otra hoja escrita que recita información relacionada con la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información citada en general será determinada por la agencia reguladora que rige el área en la que se venderá el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos). Preferiblemente, el inserto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El inserto puede estar hecho de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo. Preferiblemente, el inserto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel adhesivo o plástico) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los descritos a continuación.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se realizan en solventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que debería ser fácilmente reconocida por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción, serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y luego deben usarse métodos alternativos. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante, en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un relato autorizado que describe las muchas alternativas al médico capacitado es Greene *et al.* (*Protective Groups in Organic Synthesis* (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, en español) Tercera Edición, Wiley and Sons (1999)).

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



El esquema de reacción 1 describe la síntesis de compuestos de Fórmula I-A y I-B, un subconjunto de Fórmula I. El término "halo", en este esquema de reacción se hace referencia a cualquier halógeno que un experto en la técnica consideraría adecuado para lograr la transformación deseada. El término "PG" se refiere a cualquier grupo protector de amino adecuado, tal como alquilo carbamato, alquilo amida o alquilo. El anillo A, como se muestra en la Fórmula IA e IB, está sustituido en la posición 5 del anillo de 1H-benzo[d]imidazol, sin embargo, un experto en la técnica puede modificar fácilmente este esquema de reacción sintético para instalar el anillo A en la posición 6 mediante usando material de partida apropiado.

El compuesto 1a se puede hacer reaccionar con el aldehído 1b, en cualquier solvente de reacción típico (por ejemplo, EtOH, DMF, DMSO, NMP) con calentamiento. La reacción se puede realizar en presencia de una base tal como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, pero no es necesario. La adición de metabisulfito de sodio aditivo no es necesaria, pero acelera la reacción. El compuesto 1c se puede acoplar con el éster de boronato 1d en condiciones de acoplamiento Suzuki estándar.

El alqueno resultante se puede reducir por hidrógeno catalítico usando un catalizador como Pd o Pt. Un experto en la técnica puede eliminar el grupo protector PG usando reactivos y condiciones apropiados. La amina reductora de la amina 1f con cetona 1g o 1h, se puede lograr con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, con o sin un catalizador ácido (es decir, AcOH), para proporcionar compuestos de Fórmula I-A y I-B.

EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y los intermediarios usados en la preparación de compuestos de la presente invención, pueden prepararse usando los procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes del alcance de la presente invención como se define en las

reivindicaciones, pero pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general están disponibles comercialmente, o se reportan en la bibliografía química, o se pueden preparar mediante el uso de procedimientos descritos en la bibliografía química. A partir de la discusión anterior y Los ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la presente descripción, y puede realizar varios cambios y modificaciones para adaptar la descripción a diversos usos y condiciones.

En los ejemplos dados, la frase “secado y concentrado” en general se refiere al secado de una solución en un solvente orgánico sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de filtración y eliminación del solvente del filtrado (en general a presión reducida y a temperatura adecuada a la estabilidad del material que está siendo secado y concentrado).

La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice preenvasados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el solvente o mezcla de solventes indicados. La cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC) se realizó usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño apropiado a la cantidad de material que se separa, en general eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene 0,05 % o 0,1 % de ácido trifluoroacético o 10 mM de acetato de amonio, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de columna y separación que se debe lograr. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9,0,5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

ACN acetonitrilo

AcOH ácido acético

ac. acuoso

salmuera cloruro de sodio acuoso saturado

DCE dicloroetano

DCM diclorometano

DEA dietiloamina

DMAP dimetilaminopiridina

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

EtOAc acetato de etilo

FA ácido fórmico

g gramo(s)

h hora(s)

Hex hexanos

HPLC Cromatografía Líquida de Alta Resolución

IPA alcohol isopropílico

LCMS Cromatografía de Líquidos-Espectroscopia de Masas

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

NMP *N*-metilpirrolidinona

Oxona peroximonosulfato de potasio

Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

pet eter éter de petróleo

TEA trietiloamina

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

XPhos-Pd-G3 metanosulfonato de (2-diciclohexilofosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladii

PREPARACIÓN

Todos los reactivos adquiridos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Todas las reacciones que involucran reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron bajo una atmósfera inerte. Los espectros de resonancia magnética de protones se registraron en un espectrómetro Bruker 400 o JEOL Eclipse 500.

Métodos de LC/MS Analíticos

Método 1: Columna: Waters XBridge C₁₈, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 %B a 100 %B durante 3 minutos, luego reservar por 0,50 minutos al 100 %B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 2: Columna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 %B a 100 %B durante 3 minutos, luego reservar por 0,50 minutos al 100 %B; Flujo: 1 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 3: Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 60 °C; Gradiente: 2 %B a 98 %B durante 1 minutos, luego reservar por 0,50 minutos al 98 %B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 4: Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 %B a 100 %B durante 3 minutos, luego reservar por 0,50 minutos al 100 %B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: MS y UV (220, 254 nm).

Método 5: Columna: Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de NH₄OAc; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 10 mM de NH₄OAc; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 %B a 100 %B durante 3 minutos, luego reservar por 0,50 minutos al 100 %B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 6: Columna: HALO C18, 3,0 x 30 mm, partículas de 2,7 µm; Fase Móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 5 %B a 50 %B durante 2 minutos, 50 %B a 100 %B durante 0,4 minutos, luego reservar por 0,40 minutos al 100 %B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 7: Columna: HALO C18, 3,0 x 30 mm, partículas de 2,0 µm; Fase Móvil A: agua con 0,1 % de ácido fórmico; Fase Móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido fórmico; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 5 %B a 100 %B durante 1,2 minutos, luego reservar por 0,60 minutos al 100 %B; Flujo: 1,2 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 8: Columna: HALO C18, 3,0 x 30 mm, partículas de 2,7 µm; Fase Móvil A: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 5 %B a 100 %B durante 1,3 minutos, luego reservar por 0,50 minutos al 100 %B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Método 9: Columna: Shim-pack Scepter C18, 3,0 mm x 33 mm, partículas de 3,0 µm; Fase Móvil A: agua con 5 mM de bicarbonato de amonio; Fase Móvil B: acetonitrilo; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 50 %B a 95 %B durante 2 minutos, luego reservar por 0,70 minutos al 95 %B; Flujo: 1,5 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm).

Métodos Quirales Analíticos

Método SFC 1: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 70 % CO₂/ 30 % MeOH c/0,1 %DEA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 2: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 60 % CO₂/ 40 % MeOH-NH₄OH; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 3: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 65 % CO₂/ 35 % MeOH c/0,1 %DEA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 4: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 70 % CO₂/ 30 % IPA c/0,3 %DEA/0,2 %FA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 5: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 60 % CO₂/ 40 % IPA c/0,3 %DEA/0,2 %FA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 6: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 70 % CO₂/ 30 % IPA c/0,1 %DEA/0,1 %FA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 7: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 60 % CO₂/ 40 % IPA c/0,5 %DEA/0,3 %FA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 8: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil: 60 % CO₂/ 40 % MeOH c/0,2 %DEA/0,2 %FA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Método SFC 9: Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral OD, 4,6 x 100 mm, 5 micras; Fase Móvil:

70 % CO₂/ 30 % IPA c/0,1 %DEA; Condiciones de Flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del Detector: 220 nm.

Métodos de HPLC Preparativa

Método de Preparación 1: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: (variable; depende del sustrato) %B durante 20 minutos, luego reservar por 0 minutos al 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales MS y UV. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

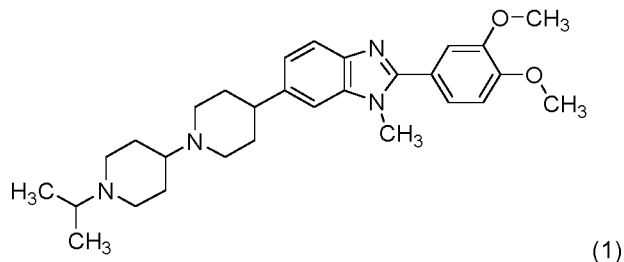
Método de Preparación 2: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; Gradiente: (variable; depende del sustrato) % B durante 20 minutos, luego reservar por 0 minutos al 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales MS y UV. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

Método de Preparación 3: Columna: XBridge Prep C18 OBD Columna, 19 x150 mm 5 µm; Fase Móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de Flujo:20 ml/min; Gradiente: (variable; depende del sustrato); 254/210 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

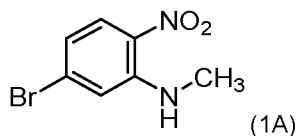
Método de Preparación 4: Columna: Luna 5u C18, 100 mm x 21 mm. Partículas de 5 µm; Solvente A: 90 % H₂O-10 % metanol-0,1 %TFA; Solvente B: 10 % metanol-90 % H₂O 0,1 % TFA. Velocidad de Flujo: 20 ml/min. Tiempo de Gradiente: 15 minutos. Inicio B: variable; depende del sustrato); Final B: 100 %. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

EJEMPLO 1

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol



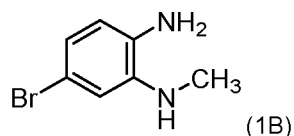
Paso A. Intermediario 1A. Preparación de 5-bromo-N-metil-2-nitroanilina



A un matraz de fondo redondo de 1L se le añadieron 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (16 g, 73 mmol) y DCM (400 ml). A esta mezcla se le añadió metilamina (solución 2,0 M en THF) (88 ml, 180 mmol). Tras la adición de amina, la solución cambió rápidamente de amarillo pálido a naranja brillante. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un sistema cerrado.

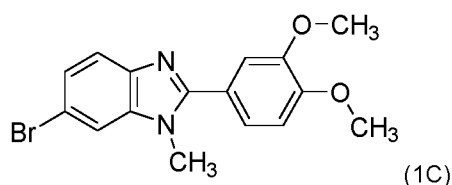
Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de SiO₂ (250 g), con Hex: EtOAc 2:1 como eluyente. El filtrado se concentró y se secó al vacío para producir el compuesto base. (16 g, 69 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,05 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J=1,9 Hz, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 3,02 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 232,9; Tiempo de Retención: 0,97 min.

Paso B. Intermediario 1B. Preparación de 5-bromo-N¹-metilobenceno-1,2-diamina



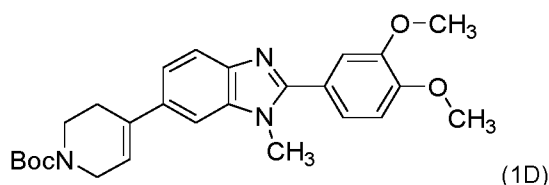
A una solución de Intermediario 1A (16 g, 69 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (48 g, 210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió cuidadosamente en una solución de NaOH al 20 % enfriada con hielo (500 ml). La suspensión acuosa se repartió en EtOAc (500 ml), tras lo cual se formó un fino precipitado blanco. Se filtró la suspensión y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 330 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min.; 0 % B a 100 % B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron al vacío para proporcionar el compuesto base (12 g, 60 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite oscuro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,66-6,62 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 1H), 2,81 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 200,9; Tiempo de Retención: 0,60 min.

Paso C. Intermediario 1C. Preparación de 6-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol



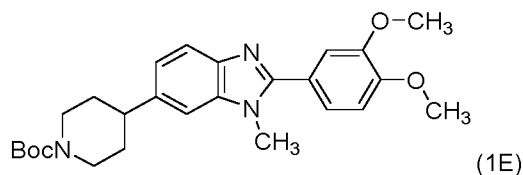
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 1B (0,75 g, 3,7 mmol), 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,74 g, 4,4 mmol) y MeOH (5 ml). Se tapó el vial y se agitó la mezcla a 60 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min.; 0 % B a 100 % B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto base (0,31 g, 0,89 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,79-7,77 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 346,9; Tiempo de Retención: 0,68 min.

Paso D. Intermediario 1D. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



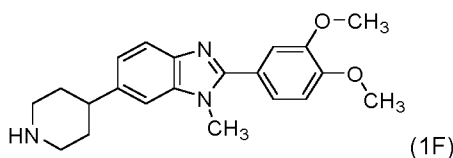
A un vial de 40 ml se añadió el Intermediario 1C (0,31 g, 0,89 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,33 g, 1,1 mmol), seguido de 1,4-dioxano (10 ml) y fosfato de potasio tribásico (0,57 g, 2,7 mmol) disuelto en agua (1 ml). El vial se purgó con N₂, luego se añadió un complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano de dicloruro (0,036 g, 0,045 mmol). El vial se purgó nuevamente con N₂, y la reacción se agitó a 75 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se repartió en agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 20 minutos grad.; 0 % B a 100 % B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron al vacío para proporcionar el compuesto base (0,37 g, 0,82 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,94-3,91 (m, 3H), 3,75-3,66 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 450,2; Tiempo de Retención: 0,91 min.

Paso E. Intermediario 1E. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 1D (0,37 g, 0,82 mmol) y MeOH (20 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego se añadió Pd-C (10 % en peso) (0,088 g, 0,082 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm. Después de 2,5 h, se filtró el catalizador y se concentró el filtrado. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto base (0,34 g, 0,75 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,60 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 2,99-2,88 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 452,2; Tiempo de Retención: 0,81 min.

Paso F. Intermediario 1F. Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



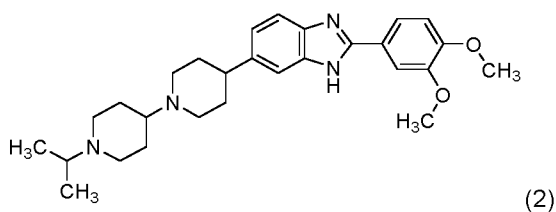
A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 1E (0,34 g, 0,75 mmol), DCM (8 ml), y TFA (2 ml). Después de agitar 15 minutos, el solvente se concentró, el residuo se co-evaporó con tolueno (2x), y el producto se secó al vacío para producir el compuesto base (0,41 g, 0,71 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,87-7,84 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 352,1; Tiempo de Retención: 0,51 min.

Paso G. Ejemplo 1

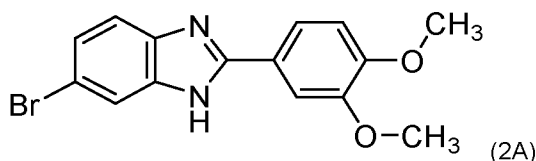
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 1F (50 mg, 0,086 mmol), 1-isopropilpiperidin-4-ona (61 mg, 0,43 mmol), AcOH (5,7 mg, 0,095 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (91 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Luego de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (13 mg, 0,027 mmol, 31 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,2, 4,0 Hz, 2H), 3,90-3,83 (m, 9H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 56. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 477,18; Tiempo de Retención: 0,61 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 476,96; Tiempo de Retención: 1,26 min.

EJEMPLO 2

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

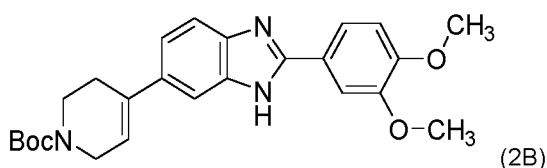


Paso A. Intermediario 2A. Preparación de 6-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol



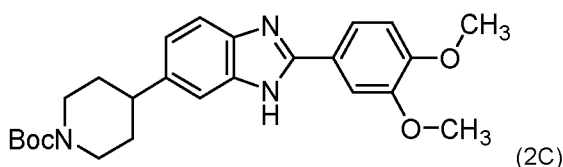
El Intermediario 2A se sintetizó de conformidad con los Métodos descritos para la preparación del Intermediario 1C, usando 4-bromobenceno-1,2-diamina (6 g, 32 mmol) como material de partida para obtener el compuesto base (3,7 g, 11 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,77-7,71 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,59-7,44 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 3H), 3,93 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 1): Masa Observada: 335,2; Tiempo de Retención: 0,65 min.

Paso B. Intermediario 2B. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



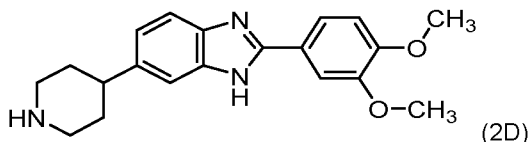
El Intermediario 2B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1D, usando el Intermediario 2A (1,2 g, 3,6 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,4 g, 3,2 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,75 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,19-6,09 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 436,3; Tiempo de Retención: 0,81 min.

Paso C. Intermediario 2C. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 2C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario IE, usando el Intermediario 2B (1,4 g, 3,2 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,98 g, 2,1 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,76-7,73 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 3H), 3,95-3,92 (m, 3H), 2,99-2,81 (m, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 438,2; Tiempo de Retención: 0,81 min.

Paso D. Intermediario 2D. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 4C (430 mg, 0,98 mmol) y una cantidad mínima de MeOH. A esta mezcla se le añadió 4 M de HCl en dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 15 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto se secó al vacío para producir el compuesto base (400 mg, 0,97 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,81-7,74 (m, 3H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 338,3; Tiempo de Retención: 0,58 min.

Paso E. Ejemplo 2

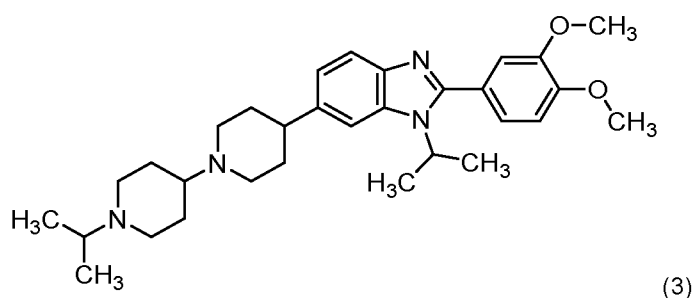
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 2D (60 mg, 0,15 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg,

0,78 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (37 mg, 0,080 mmol, 53 % de rendimiento).

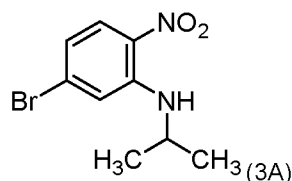
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,03-0,98 (m, 6H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 120. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98 %; Masa Observada: 463,03; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 463,16; Tiempo de Retención: 1,23 min.

EJEMPLO 3

2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

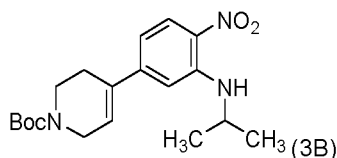


Paso A. Intermediario 3A. Preparación de 5-bromo-N-isopropil-2-nitroanilina



El Intermediario 3A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1A, usando 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzén (1,0 g, 4,5 mmol) como material de partida, y sustituyendo propan-2-amina (0,67 g, 11 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (1,1 g, 4,2 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 259,1; Tiempo de Retención: 1,07 min.

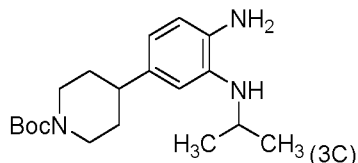
Paso B. Intermediario 3B. Preparación de 4-(3-(isopropiloamino)-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 3A (1,1 g, 4,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 5,5 mmol), seguido de 1,4-dioxano (10 ml) y fosfato de potasio tribásico (2,9 g, 14 mmol) disuelto en agua (2 ml). El recipiente desgasificado con N₂, se añadió el complejo diclorometano de 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro 0,19 g, 0,23 mmol, se tapó el vial y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (80 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (1,4 g, 3,9 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,13-8,08 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,36-6,29 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,52 (s,

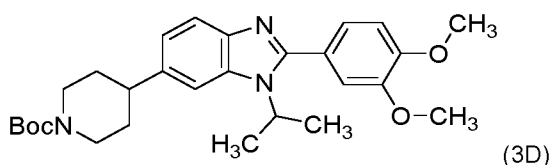
9H), 1,38-1,34 (m, 6H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 362,2; Tiempo de Retención: 1,16 min.

Paso C. Intermediario 3C. Preparación de 4-(4-amino-3-(isopropiloamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



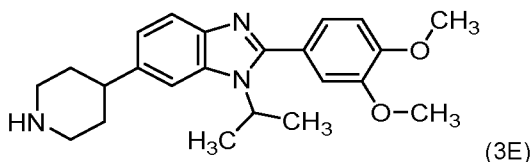
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se agregó el Intermediario 3B (1,4 g, 3,9 mmol) y MeOH (50 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂ (2x), luego se añadió Pd-C (10 % de peso) (0,42 g, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado concentrado y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (1,3 g, 3,9 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,70-6,67 (m, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 6,48-6,44 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (d, J=6,3 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 334,3; Tiempo de Retención: 0,76 min.

Paso D. Intermediario 3D. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 3C (0,57 g, 1,7 mmol) y NMP (7 ml). A esta mezcla se le añadió metabisulfito de sodio (0,49 g, 2,6 mmol), seguido de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,33 g, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (80 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo*, para producir el compuesto base (0,77 g, 1,6 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,63-7,59 (m, 2H), 7,24 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,01-2,86 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,52 (s, 9H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 480,5; Tiempo de Retención: 0,85 min.

Paso E. Intermediario 3E. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 3D (0,77 g, 1,6 mmol) y una cantidad mínima de MeOH. A esta mezcla se le añadió 4 M de HCl en dioxano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 2 h, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,68 g, 1,5 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,04 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 3H), 3,98-3,95 (m, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 4H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,83 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 380,4; Tiempo de Retención: 0,57 min.

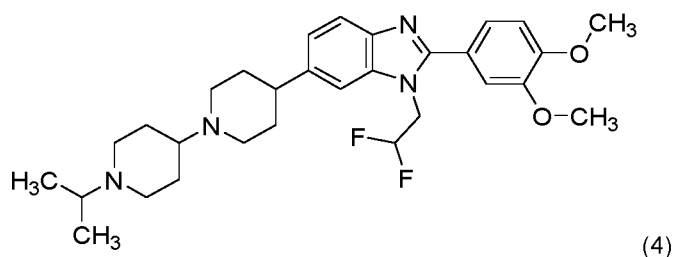
Paso F. Ejemplo 3

A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 3E (65 mg, 0,14 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de

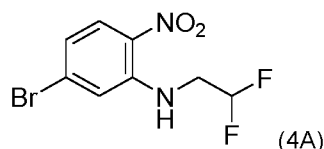
reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO_4 , se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (61 mg, 0,12 mmol, 86 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60-7,54 (m, 2H), 7,15 (br d, $J=2,4$ Hz, 4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,58-3,44 (m, 4H), 3,09-2,93 (m, 3H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,43-2,21 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,59 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). TLR9 CI_{50} (nM) = 170. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 90,4 %; Masa Observada: 505,02; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2) Pureza: 90,8 %; Masa Observada: 504,96; Tiempo de Retención: 1,37 min.

EJEMPLO 4

1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

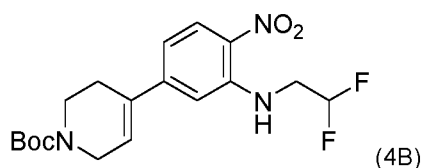


Paso A. Intermediario 4A. Preparación de 5-bromo-N-(2,2-difluoroetil)-2-nitroanilina



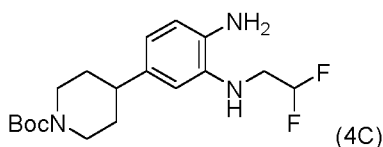
A un vial de 40 ml se le añadió el 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (1,0 g, 4,6 mmol), y MeCN (20 ml). A esta mezcla se le añadió 2,2-difluoroetano-1-amina (0,92 g, 12 mmol), el vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, el solvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 35 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (1,2 g, 4,3 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,10-8,05 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,29-5,93 (m, 1H), 3,92-3,79 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 281,1; Tiempo de Retención: 0,98 min.

Paso B. Intermediario 4B. Preparación de 4-(3-((2,2-difluoroetil)amino)-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 4B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3B, usando el Intermediario 4A (1,2 g, 4,3 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,6 g, 4,2 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,18 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,15 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,25-5,94 (m, 1H), 6,13 (br s, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 328,3 (-tBu); Tiempo de Retención: 1,07 min.

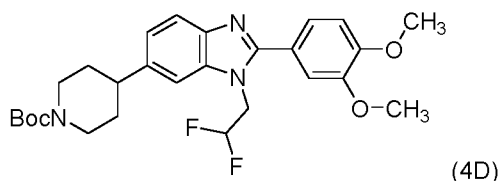
Paso C. Intermediario 4C. Preparación de 4-(4-amino-3-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 4C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3C, usando el Intermediario 4B (1,6 g, 4,2 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,5 g, 4,2 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

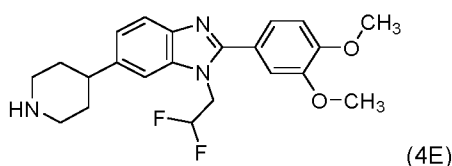
RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 6,83-6,77 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,15-5,89 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 300,3 (-tBu); Tiempo de Retención: 0,81 min.

Paso D. Intermediario 4D. Preparación de 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 4D fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3D, usando el Intermediario 4C (1,5 g, 4,2 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,5 g, 3,0 mmol, 71 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,61-7,55 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,41-6,13 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,02-2,86 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 502,4; Tiempo de Retención: 0,85 min.

Paso E. Intermediario 4E. Preparación de diclorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



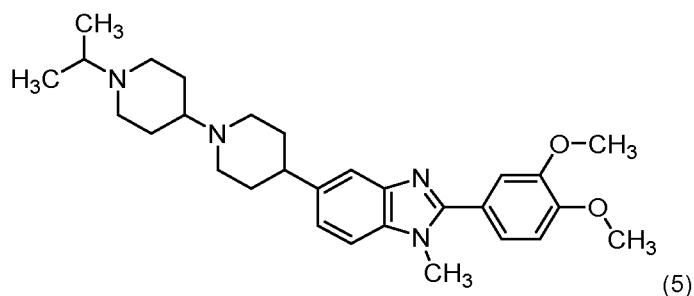
El Intermediario 4E fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3E, usando el Intermediario 4D (1,4 g, 2,8 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,4 g, 2,7 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,01-7,96 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,60-6,32 (m, 1H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,24 (br d, $J=3,0$ Hz, 3H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 402,3; Tiempo de Retención: 0,56 min.

Paso F. Ejemplo 4

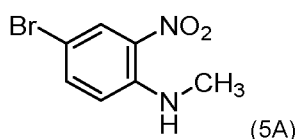
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 4E (65 mg, 0,14 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO_4 , se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (63 mg, 0,12 mmol, 86 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,56-6,29 (m, 1H), 4,81-4,71 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,02 (br d, $J=6,7$ Hz, 6H). TLR9 Cl_{50} (nM) = 250. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 527,24; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2): Pureza: 98,8 %; Masa Observada: 527,25; Tiempo de Retención: 1,36 min.

EJEMPLO 5

2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol

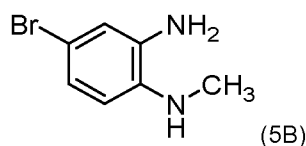


Paso A. Intermediario 5A. Preparación de 4-bromo-N-metil-2-nitroanilina



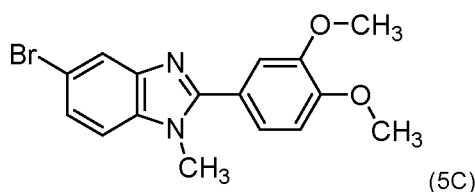
El Intermediario 5A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1A, usando 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzénico (11 g, 50 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (11 g, 48 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,35 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,12-7,98 (m, 1H), 7,55 (dd, $J=9,1$, 2,2 Hz, 1H), 6,78 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 3,07-3,02 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 230,8; Tiempo de Retención: 0,97 min.

Paso B. Intermediario 5B. Preparación de 4-bromo-N¹-metilobenceno-1,2-diamina



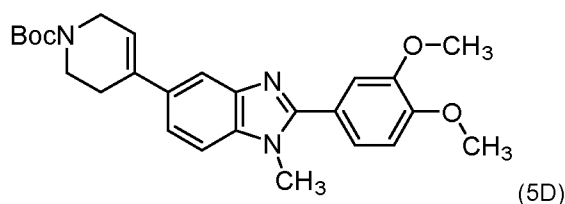
El Intermediario 5B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1B, usando el Intermediario 5A (16 g, 69 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (6,5 g, 32 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,99-6,94 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,56-6,48 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 2H), 2,86 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 200,8; Tiempo de Retención: 0,56 min.

Paso C. Intermediario 5C. Preparación de 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol



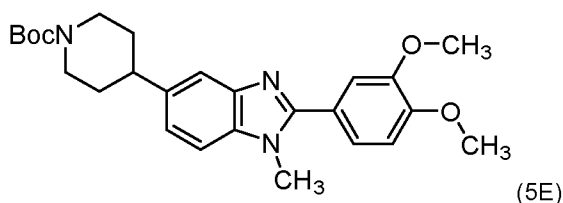
El Intermediario 5C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1C, usando el Intermediario 5B (0,75 g, 3,7 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,62 g, 1,8 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,25-7,23 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 348,9; Tiempo de Retención: 0,67 min.

Paso D. Intermediario 5D. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



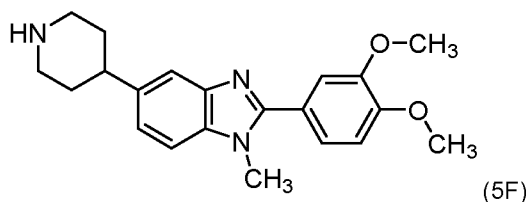
El Intermediario 5D fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1D, usando el Intermediario 5C (0,62 g, 1,8 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,38 g, 0,85 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,70 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 450,2; Tiempo de Retención: 0,82 min.

Paso E. Intermediario 5E. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 5E fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1E, usando el Intermediario 5D (0,38 g, 0,85 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,33 g, 0,73 mmol, 86 % de rendimiento) como un semisólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,55-7,53 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,00-2,84 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 452,2; Tiempo de Retención: 0,81 min.

Paso F. Intermediario 5F. Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



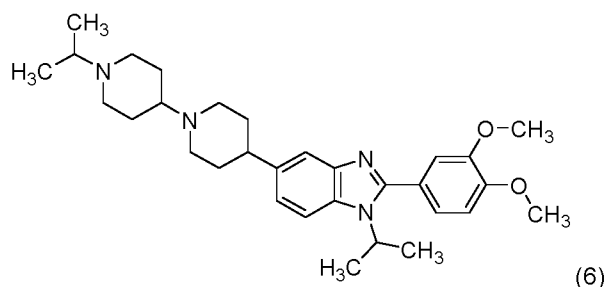
El Intermediario 5F fue sintetizado de conformidad con los métodos generales descritos para la preparación del Intermediario 1F, usando el Intermediario 5E (0,33 g, 0,73 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,42 g, 0,72 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,95-7,91 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 352,1; Tiempo de Retención: 0,54 min.

Paso G. Ejemplo 5

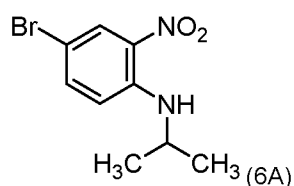
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 5F (50 mg, 0,086 mmol), 1-isopropilpiperidin-4-ona (61 mg, 0,43 mmol), AcOH (5,7 mg, 0,095 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (91 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (17 mg, 0,036 mmol, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55-7,47 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,86 (br d, J=1,5 Hz, 6H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 3H), 2,81-2,61 (m, 4H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 5H), 1,15 (br d, J=6,1 Hz, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 250. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99 %; Masa Observada: 477,12; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 477,13; Tiempo de Retención: 1,32 min.

EJEMPLO 6

2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

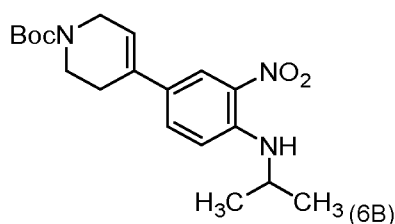


Paso A. Intermediario 6A. Preparación de 4-bromo-N-isopropil-2-nitroanilina



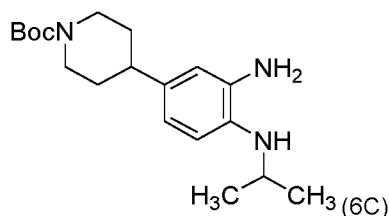
El Intermediario 6A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1A, usando 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzenceno (1,0 g, 4,5 mmol) como material de partida, y sustituyendo propan-2-amina (0,67 g, 11 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (1,1 g, 4,2 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26-8,23 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 259,1; Tiempo de Retención: 1,08 min.

Paso B. Intermediario 6B. Preparación de 4-(4-(isopropiloamino)-3-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 6B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3B, usando el Intermediario 6A (1,1 g, 4,2 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,2 g, 3,3 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,17-8,14 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,36-1,35 (m, 3H), 1,35-1,34 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 362,2; Tiempo de Retención: 1,17 min.

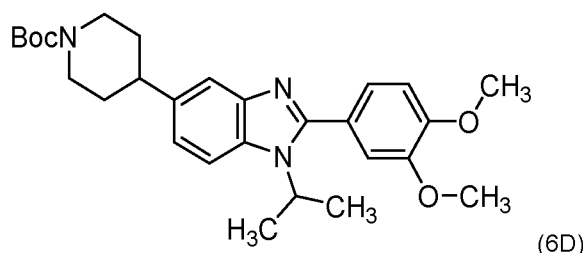
Paso C. Intermediario 6C. Preparación de 4-(3-amino-4-(isopropiloamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 6C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3C, usando el Intermediario 6B (1,2 g, 3,3 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,1 g, 3,3 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,66-6,64 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23-1,22 (m, 3H), 1,22-1,20 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 334,3; Tiempo de Retención: 0,76 min.

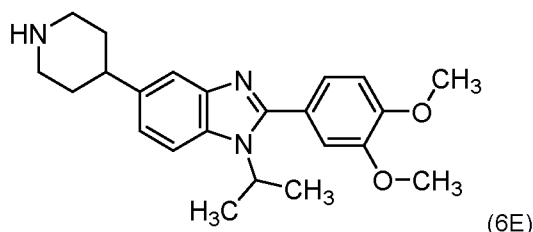
Paso D. Intermediario 6D. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo



5 El Intermediario 6D fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3D, usando el Intermediario 6C (0,53 g, 1,6 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,62 g, 1,3 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,02-2,83 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,51 (s, 9H) (dos protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 480,4; Tiempo de Retención: 0,85 min.

Paso E. Intermediario 6E. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



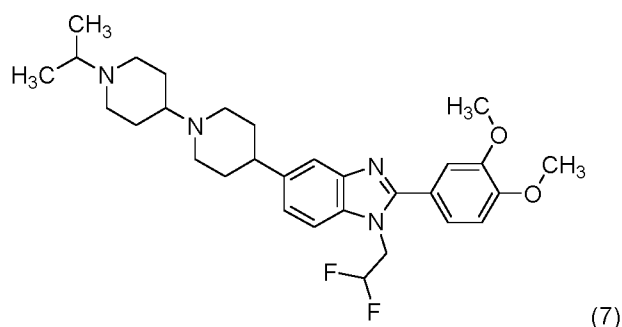
15 El Intermediario 6E fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3E, usando el Intermediario 6D (0,62 g, 1,3 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,59 g, 1,3 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 380,4; Tiempo de Retención: 0,59 min.

Paso F. Ejemplo 6

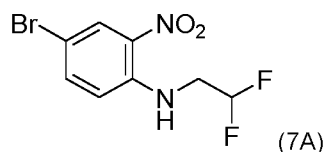
25 A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 6E (65 mg, 0,14 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (61 mg, 0,12 mmol, 86 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 3H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,80 (br s, 4H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,51-1,42 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 190. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 505,33; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 505,02; Tiempo de Retención: 1,47 min.

EJEMPLO 7

40 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

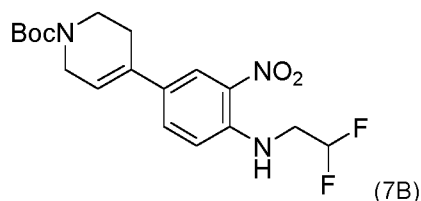


Paso A. Intermediario 7A. Preparación de 4-bromo-N-(2,2-difluoroetil)-2-nitroanilina



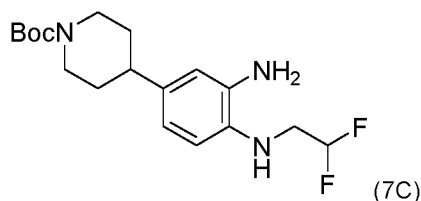
El Intermediario 7A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 4A, usando 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzénico (1,0 g, 4,6 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,3 g, 4,6 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,30-8,25 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 6,27-5,93 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 281,2; Tiempo de Retención: 0,98 min.

Paso B. Intermediario 7B. Preparación de 4-((2,2-difluoroetil)amino)-3-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



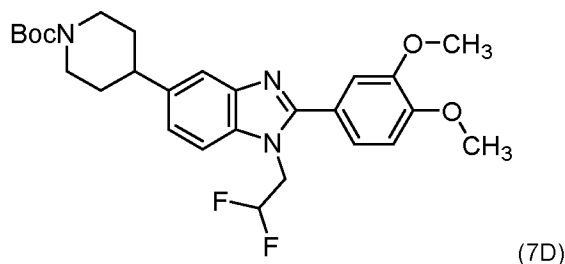
El Intermediario 7B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3B, usando el Intermediario 7A (1,3 g, 4,6 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,7 g, 4,4 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 7,71 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,23-5,97 (m, 1H), 6,13 (br s, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 2,57-2,49 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 328,2 (-tBu); Tiempo de Retención: 1,07 min.

Paso C. Intermediario 7C. Preparación de 4-(3-amino-4-((2,2-difluoroetil)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



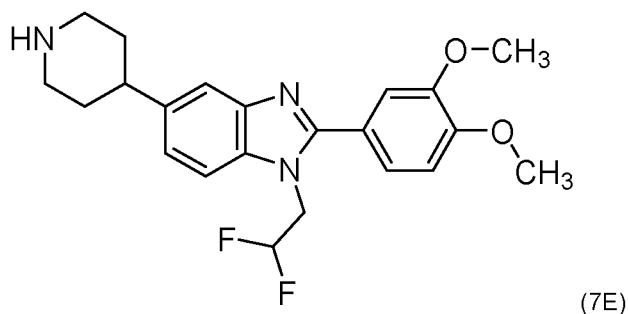
El Intermediario 7C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3C, usando el Intermediario 7B (1,7 g, 4,4 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,5 g, 4,2 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 6,80-6,77 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 6,14-5,88 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 300,3 (-tBu); Tiempo de Retención: 0,81 min.

Paso D. Intermediario 7D. Preparación de 4-(1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 7D fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3D, usando el Intermediario 7C (1,5 g, 4,2 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,7 g, 3,4 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,60-7,58 (m, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,39-6,14 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 2H), 4,31-4,23 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,05-2,84 (m, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 502,4; Tiempo de Retención: 0,85 min.

Paso E. Intermediario 7E. Preparación de diclorhidrato de 1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 7E fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3E, usando el Intermediario 7D (1,7 g, 3,4 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,5 g, 3,2 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,05-7,98 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,48 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,60-6,33 (m, 1H), 5,13-5,02 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 402,3; Tiempo de Retención: 0,56 min.

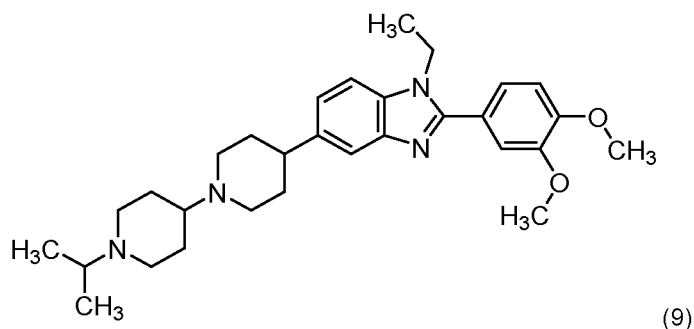
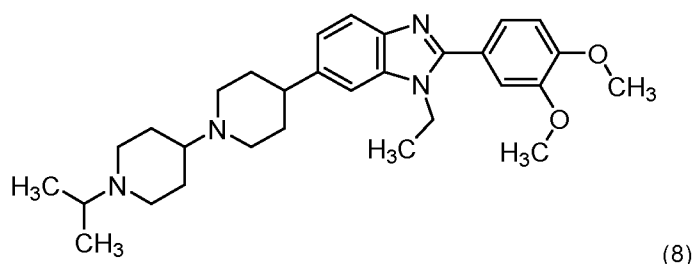
Paso G. Ejemplo 7

A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 7E (65 mg, 0,14 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (58 mg, 0,11 mmol, 79 % de rendimiento).

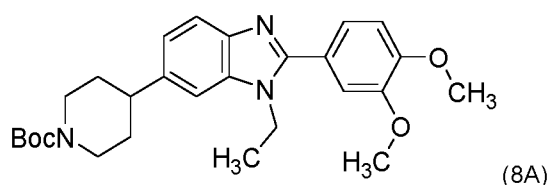
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,53-6,25 (m, 1H), 4,79-4,68 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 3H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 6H), 1,49-1,37 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 280. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,04; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,30; Tiempo de Retención: 1,45 min.

Ejemplos 8 y 9

2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (8) y 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (9)

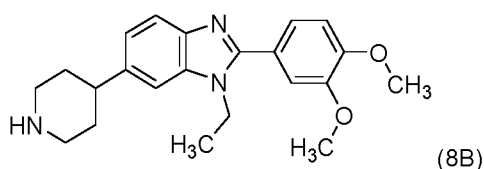


- 5 Paso A. Intermediario 8A. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla regioisomérica)



- 10 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 2C (0,53 g, 1,2 mmol) y THF (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se añadió NaH (60 % dispersión en aceite mineral) (0,24 g, 6,1 mmol). Después de agitar 10 minutos en la temperatura anterior, se añadió yodoetano (0,95 g, 6,1 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de agitar 18 h, la reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (80 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,56 g, 1,2 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,64-7,44 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,94 (d, J=5,0 Hz, 6H), 3,02-2,83 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 9H), 1,47-1,40 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 466,5; Tiempo de Retención: 0,82 min.

25 Paso B. Intermediario 8B. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (mezcla regioisomérica)



- 30 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 8A (0,56 g, 1,2 mmol) y 4 M de HCl en dioxano (20 ml). Después de agitar 2 h, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,53 g, 1,2 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,02-7,76 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 366,4; Tiempo de Retención: 0,57 min.

35 Paso C. Ejemplos 8 y 9

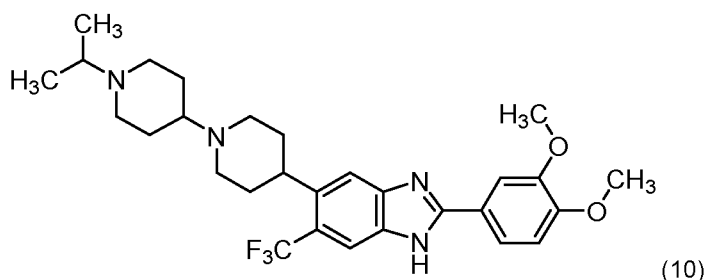
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 8B (mezcla regioisomérica) (120 mg, 0,27 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (200 mg, 1,4 mmol), AcOH (18 mg, 0,30 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir la mezcla regioisomérica de productos (98 mg, 0,20 mmol, 74 % de rendimiento). La mezcla de regioisómeros se separó mediante cromatografía SFC quiral en las siguientes condiciones: Columna: Quiral OD, 30 x 250 mm, 5 micras; Velocidad de Flujo: 100 ml/min; Temperatura del Horno: 40 °C; Configuración de BPR: 120 bar; Longitud de onda UV: 220 nm; Fase Móvil: 75 % CO₂ / 25 % MeOH c/0,1 %DEA (isocrático); Inyección: 300 µl de 98 mg/3 ml de MeOH.

El ejemplo 8 (24 mg, 0,049 mmol, 18 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} regioisómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69-3,47 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 5H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 4H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,27 (br d, J=6,7 Hz, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 210. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 491,15; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 490,90; Tiempo de Retención: 1,26 min.

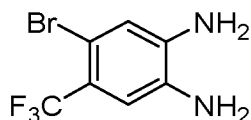
El ejemplo 9 (24 mg, 0,049 mmol, 18 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} regioisómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,03-0,98 (m, 6H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 250. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 491,00; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 491,35; Tiempo de Retención: 1,63 min.

EJEMPLO 10

2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol

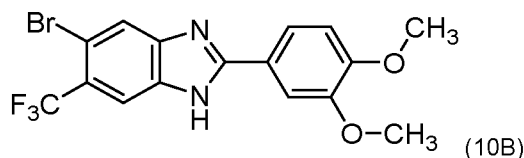


Paso A. Intermediario 10A. Preparación de 4-bromo-5-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



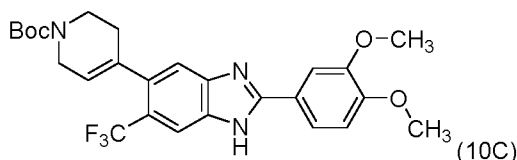
A un matraz en forma de pera de 200 ml se agregó 4-bromo-2-nitro-5-(trifluorometil)anilina (2,0 g, 7,0 mmol), MeOH (100 ml), y dihidrato de cloruro de estaño(II) (7,0 g, 31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se particionó en 10 % de KOH (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica fue lavada de manera combinada con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (1,7 g, 6,7 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,03-6,99 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 257,0; Tiempo de Retención: 0,79 min.

Paso B. Intermediario 10B. Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol



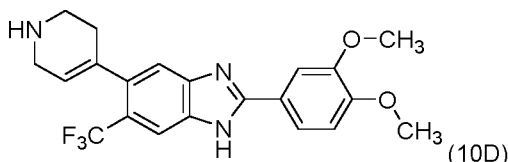
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 10A (1,7 g, 6,7 mmol), MeOH (100 ml), seguido de 3,4-dimetoxibenzaldehído (1,2 g, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo. Después de 72 h, la mezcla de reacción se enfrió, el solvente concentrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo*. El producto se purificó más por cromatografía en columna instantánea (300 g de cartucho de gel de sílice de fase inversa C18 GOLD; A = agua:MeCN:TFA 90:10:0,05 %, B = agua:MeCN:TFA 10:90:0,05 %; 40 minutos grad.; 10 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Se combinaron las fracciones que contienen el producto, el solvente concentrado, y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (1,8 g, 3,5 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,97 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 403,0; Tiempo de Retención: 0,88 min.

Paso C. Intermediario 10C. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



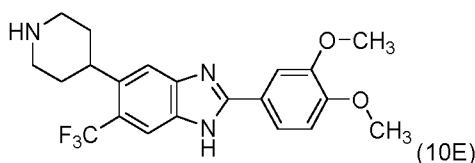
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 10B (0,98 g, 1,9 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,69 g, 2,2 mmol), seguido de 1,4-dioxano (10 ml) y fosfato de potasio tribásico (1,2 g, 5,7 mmol) disuelto en agua (2 ml). El recipiente desgasificado con N₂, luego se añadió complejo diclorometano de 1,1'-bis(difenilofosfina)ferroceno-paladio(II)dicloruro (0,076 g, 0,093 mmol). El vial se cubrió con N₂, se tapó y agitó a 75 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 20 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; se reservó por 10 minutos, luego; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 %B a 10 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,69 g, 1,4 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,96-7,89 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 504,2; Tiempo de Retención: 0,91 min.

Paso D. Intermediario 10D. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol



A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 10C (0,69 g, 1,4 mmol) y 4 M de HCl en dioxano (10 ml). Después de agitar 15 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x). El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,62 g, 1,3 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,18-8,15 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,89-5,83 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 3H), 4,03-4,00 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 404,4; Tiempo de Retención: 0,57 min.

Paso E. Intermediario 10E. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piperidin-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol



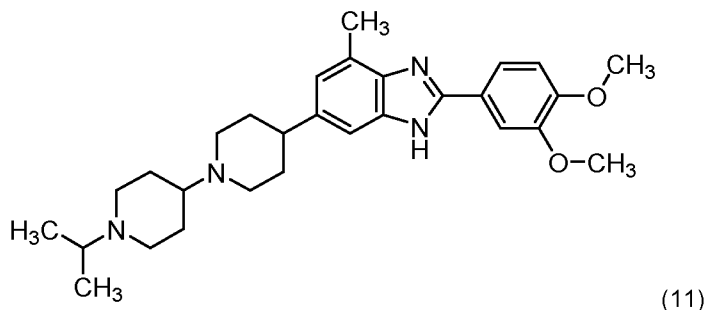
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 10D (0,62 g, 1,3 mmol), y MeOH (40 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego se añadió óxido de platino(IV) (120 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 18 h, el catalizador se filtró, el filtrado se concentró y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,56 g, 1,2 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,11-8,09 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,16 (br s, 4H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 406,2; Tiempo de Retención: 0,61 min.

Paso F. Ejemplo 10

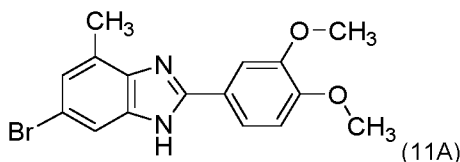
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 10E (62 mg, 0,13 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (92 mg, 0,65 mmol), AcOH (8,6 mg, 0,14 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (40 mg, 0,075 mmol, 58 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91-7,84 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,19-3,03 (m, 6H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 5H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,12 (br d, J=5,8 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 240. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 531,31; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,04; Tiempo de Retención: 1,52 min.

EJEMPLO 11

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol

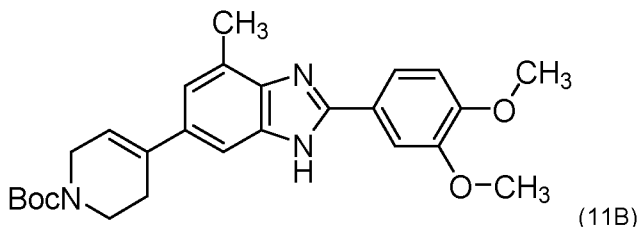


Paso A. Intermediario 11A. Preparación de 6-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



A un matraz en forma de pera de 500 ml se agregó 5-bromo-3-metilobenceno-1,2-diamina (6,0 g, 30 mmol) y NMP (120 ml). A esta mezcla se le añadió metabisulfito de sodio (8,6 g, 45 mmol), seguido de 3,4-dimetoxibenzaldehído (6,0 g, 36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó bajo N₂. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (220 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Se combinaron las fracciones correspondientes al producto deseado, se concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (8,0 g, 23 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,81-7,77 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,96-3,92 (m, 3H), 2,68-2,57 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 349,2; Tiempo de Retención: 0,72 min.

Paso B. Intermediario 11B. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

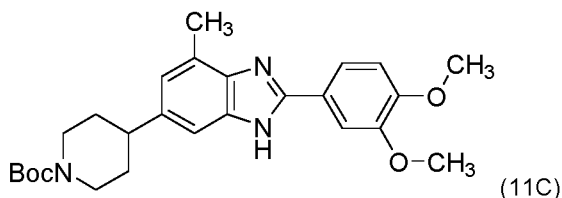


A un matraz en forma de pera de 200 ml se agregó el Intermediario 11A (3,2 g, 9,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, 11 mmol), seguido de 1,4-dioxano (40 ml) y fosfato de potasio tribásico (5,9 g, 28 mmol) disuelto en agua (10 ml). El recipiente evacuado y purgado con N₂, luego se añadió el complejo diclorometano de 1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (0,38 g, 0,46 mmol). El recipiente fue evacuado y purgado nuevamente y se agitó en 75 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml).

La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (220 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Se combinaron las fracciones correspondientes al producto deseado, concentrado y secado *in vacuo* para producir el compuesto base (4,0 g, 8,9 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

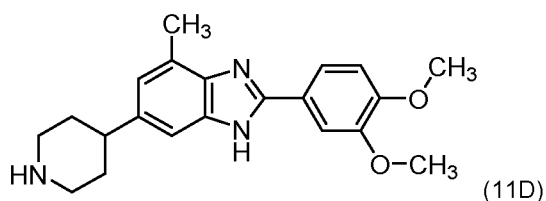
RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,81-7,78 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,17-6,05 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 450,4; Tiempo de Retención: 0,83 min.

Paso C. Intermediario 11C. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 11B (4,0 g, 8,8 mmol) y MeOH (50 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego, se añadió Pd-C (10 % de peso) (0,94 g, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 18 h, el catalizador se filtró y el filtrado concentrado. El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (3,8 g, 8,4 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,81-7,78 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 3H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 452,5; Tiempo de Retención: 0,83 min.

Paso D. Intermediario 11D. Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



A un matraz en forma de pera de 500 ml se agregó el Intermediario 11C (3,8 g, 8,4 mmol), DCM (50 ml), y TFA (50 ml). Después de agitar 2 h, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (4,8 g, 8,3 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,85-7,82 (m, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,31-7,28 (m,

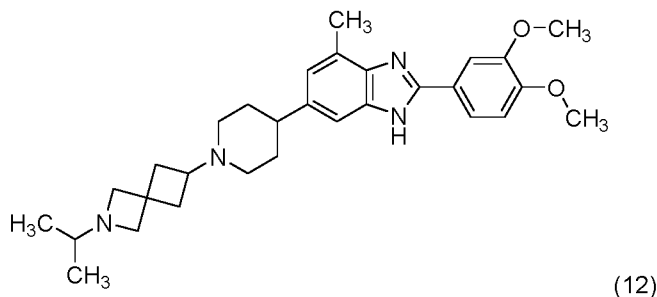
1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 352,4; Tiempo de Retención: 0,53 min.

Paso E. Ejemplo 11

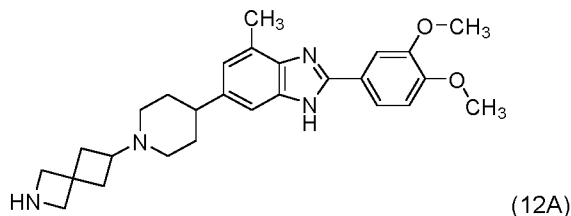
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 11D (81 mg, 0,14 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO_4 , se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (52 mg, 0,11 mmol, 79 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80-7,72 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,21-2,13 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 5H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,99 (d, $J=6,7$ Hz, 6H). TLR9 Cl_{50} (nM) = 33. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 477,16; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 477,18; Tiempo de Retención: 1,26 min.

EJEMPLO 12

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(2-isopropil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 12A. Preparación de triclóridrato de 6-(1-(2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 11D (140 mg, 0,24 mmol), 6-oxo-2-azaespiro[3,3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,71 mmol), AcOH (16 mg, 0,26 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (40 g de cartucho de gel de sílice; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 30 %B; Velocidad de Flujo = 40 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron y concentraron. El residuo resultante se disolvió en 4 M de HCl en dioxano (20 ml) y se agitó. Después de 15 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (100 mg, 0,180 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, METANOL-d_4) δ 7,84-7,80 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 7H), 3,63-3,59 (m, 4H), 2,84-2,79 (m, 3H), 2,74-2,71 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 447,5; Tiempo de Retención: 0,50 min.

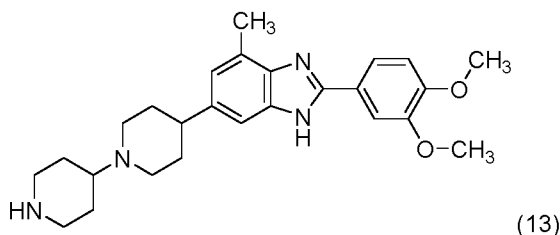
Paso B. Ejemplo 12

A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 12A (100 mg, 0,18 mmol), propan-2-ona (52 mg, 0,90 mmol), AcOH (12 mg, 0,20 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO_4 , se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base

(37 mg, 0,076 mmol, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80-7,71 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,70-1,61 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 60. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 489,29; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 488,96; Tiempo de Retención: 1,21 min.

EJEMPLO 13

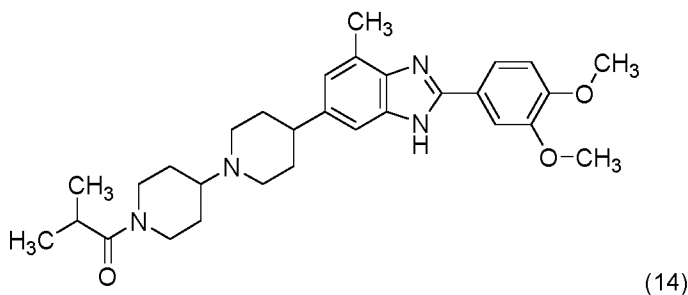
tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 11D (1,0 g, 1,7 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,0 mmol), AcOH (110 mg, 1,8 mmol), sulfato de magnesio (3,0 g, 25 mmol), y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 g, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM/MeOH y el filtrado se concentró. La solución de DMF restante se cargó en un cartucho de Celite y se purificó por cromatografía en columna instantánea (275 g de cartucho de gel de sílice de fase inversa C18 GOLD; A = agua:MeCN:TFA 90:10:0,05 %, B = agua:MeCN:TFA 10:90:0,05 %; 20 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Se combinaron las fracciones correspondientes al producto y el solvente se concentró. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de MeOH, luego se añadió 4 M de HCl en dioxano (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 2 h, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 2) para producir el compuesto base (0,42 g, 0,54 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-7,72 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 3H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 620. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 435,31; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 435,15; Tiempo de Retención: 1,2 min.

EJEMPLO 14

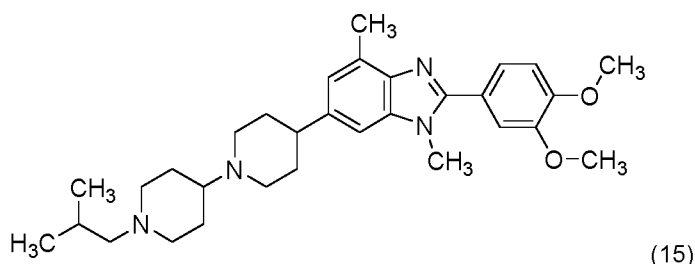
1-(4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-2-metilpropan-1-ona



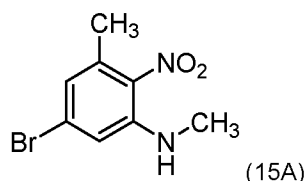
A un vial de 40 ml se le añadió El ejemplo 13 (85 mg, 0,11 mmol), ácido isobutírico (11 mg, 0,12 mmol), TEA (56 mg, 0,55 mmol), DMAP (13 mg, 0,11 mmol), y DMF (2 ml). A esta mezcla se le añadió EDC (42 mg, 0,22 mmol), el vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó. Después de 4 d, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se saturó con NaCl sólido, y se extrajo con EtOAc (5x10 ml). La fase orgánica se combinó, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (31 mg, 0,061 mmol, 55 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81-7,76 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,28-7,08 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 3H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 510. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 505,17; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 505,22; Tiempo de Retención: 1,29 min.

EJEMPLO 15

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol

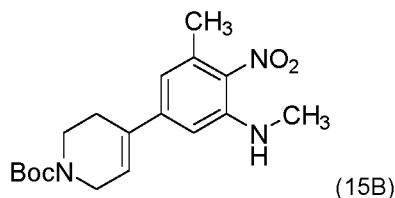


Paso A. Intermediario 15A. Preparación de 5-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina



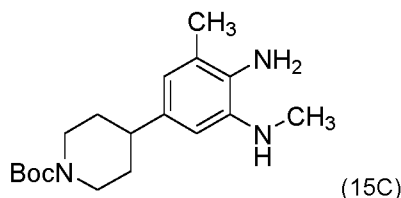
El Intermediario 15A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1A, usando 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenzo (1,0 g, 4,3 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,0 g, 4,1 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 6,94-6,89 (m, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 247,1; Tiempo de Retención: 1,03 min.

Paso B. Intermediario 15B. Preparación de 4-(3-metil-5-(metilamino)-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



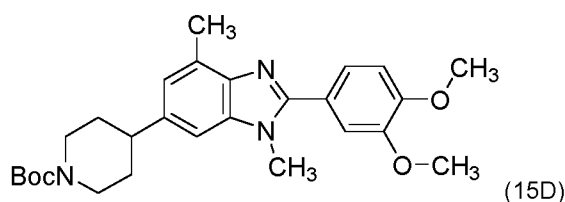
El Intermediario 15B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3B, usando el Intermediario 15A (1,0 g, 4,1 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,4 g, 4,0 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,74-6,70 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 348,3; Tiempo de Retención: 1,12 min.

Paso C. Intermediario 15C. Preparación de 4-(4-amino-3-metil-5-(metilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



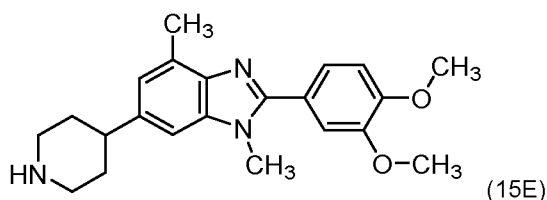
El Intermediario 15C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3C, usando el Intermediario 15B (1,4 g, 4,0 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,2 g, 3,8 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,43-6,37 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 320,4; Tiempo de Retención: 0,75 min.

Paso D. Intermediario 15D. Preparación de 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 15D fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3D, usando el Intermediario 15C (1,2 g, 3,8 mmol, 95 % de rendimiento) como material de partida para producir el compuesto base (1,7 g, 3,7 mmol, 97 % de rendimiento) como un semisólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 466,4; Tiempo de Retención: 0,83 min.

Paso E. Intermediario 15E. Preparación de diclorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



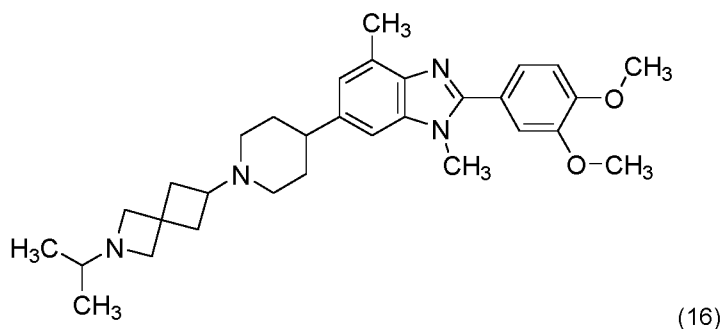
El Intermediario 15E fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 3E, usando el Intermediario 15D (1,7 g, 3,7 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,4 g, 3,2 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido cobrizo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,67 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,01-4,00 (m, 3H), 3,99-3,98 (m, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 366,3; Tiempo de Retención: 0,53 min.

Paso F. Ejemplo 15

A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 15E (70 mg, 0,16 mmol), 1-isobutylpiperidin-4-ona (120 mg, 0,77 mmol), AcOH (11 mg, 0,18 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 2) para producir el compuesto base (85 mg, 0,10 mmol, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56-7,52 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,56 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,13-2,90 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,21-1,99 (m, 7H), 0,97 (d, J=6,6 Hz, 6H) (6 protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 19. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 505,09; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 505,90; Tiempo de Retención: 1,6 min.

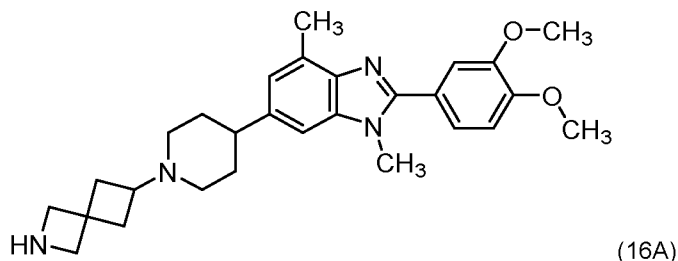
EJEMPLO 16

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(2-isopropil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 16A. Preparación de triclorhidrato de 6-(1-(2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-

dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



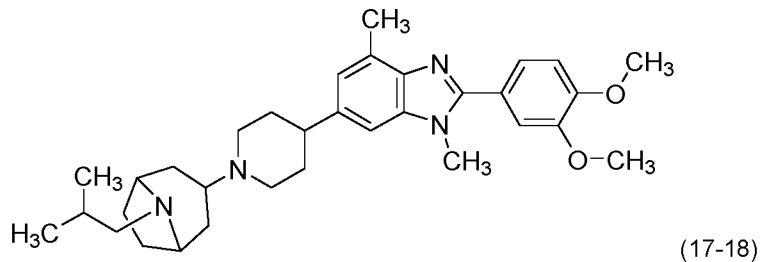
- 5 A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 15E (0,50 g, 1,1 mmol), 6-oxo-2-azaespiro[3,3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0,70 g, 3,3 mmol), AcOH (0,078 g, 1,3 mmol), sulfato de magnesio (1,9 g, 16 mmol), y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,73 g, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con DCM/MeOH y el filtrado se concentró. La solución de DMF restante se cargó en un cartucho de fase inversa C18 GOLD; A =
- 10 agua:MeCN:TFA 90:10:0,05 %, B = agua:MeCN:TFA 10:90:0,05 %; 20 minutos grad.; 10 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 125 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron y concentraron manteniendo el baño de evaporador rotatorio a 30 °C. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de MeOH, luego se diluyó más con THF (20 ml). A esta mezcla se le añadió 4 M de HCl en dioxano (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó.
- 15 Después de 6 h, el solvente se concentró mientras se mantenía el baño evaporador rotatorio a 30 °C, el residuo se co-evaporó con tolueno y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,63 g, 1,1 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,72-7,64 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,88-
- 20 2,75 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 4H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 461,5; Tiempo de Retención: 0,56 min.

Paso B. Ejemplo 16

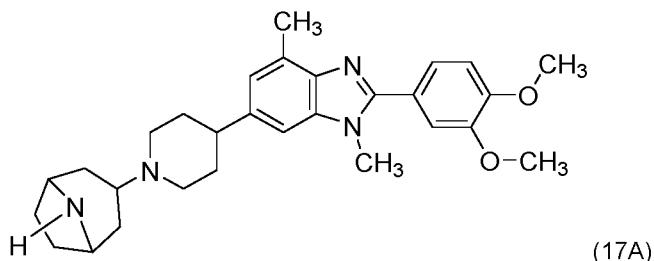
- 25 A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 16A (50 mg, 0,088 mmol), propan-2-ona (26 mg, 0,45 mmol), AcOH (6 mg, 0,10 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/clorofórmico (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se
- 30 purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 2) para producir el compuesto base (27 mg, 0,032 mmol, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 100. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,16; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 503,19; Tiempo de Retención: 1,38 min.
- 35

Ejemplos 17 y 18

- 40 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



- 45 Paso A. Intermediario 17A. Preparación de triclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 15E (0,44 g, 1,0 mmol), DCE (1 ml), DME (1 ml), seguido de 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,4 mmol). A la suspensión resultante se le añadió isopropóxido de titanio(IV) (1,5 g, 5,3 mmol), el recipiente se enjuagó con N₂, se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C. Después de 18 h, se añadió DMF (20 ml) y la mezcla de reacción continuó. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,89 g, 4,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se particionó en 10 % de NaOH (100 ml), y se extrajo con 10 %IPA/CHCl₃ (3x50 ml). La fase orgánica se combinó, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (100 g de cartucho de gel de sílice de fase inversa C18 GOLD; A = agua:MeCN:TFA 90:10:0,05 %, B = agua:MeCN:TFA 10:90:0,05 %; 20 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Se combinaron las fracciones que contienen el producto y concentrado. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y 4 M de HCl en dioxano (10 ml) y se agitó. Después de 1 h, el solvente se concentró y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,11 g, 0,19 mmol, 19 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 475,3; Tiempo de Retención: 0,68 min.

Paso B. Ejemplos 17 y 18

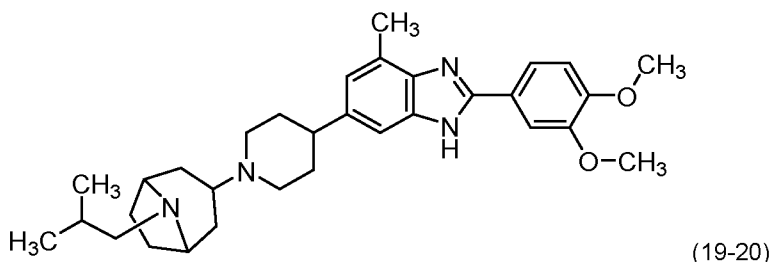
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 17A (0,11 g, 0,19 mmol), isobutiraldehído (65 mg, 0,90 mmol), AcOH (12 mg, 0,20 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 15 % B, 15-70 % B durante 25 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 17 (35 mg, 0,066 mmol, 35 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 6H), 1,56-1,50 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 6H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 25. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98 %; Masa Observada: 531,02; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,24; Tiempo de Retención: 1,59 min.

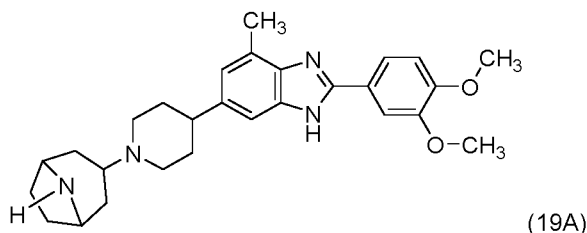
El ejemplo 18 (16 mg, 0,030 mmol, 16 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,95-1,83 (m, 8H), 1,82-1,61 (m, 6H), 0,95-0,87 (m, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 29. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,23; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 530,90; Tiempo de Retención: 1,91 min.

EJEMPLOS 19 y 20

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 19A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 19A fue sintetizado de conformidad con los métodos generales descritos para la preparación del Intermediario 17A, usando el Intermediario 11D (640 mg, 1,1 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (120 mg, 0,22 mmol, 20 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 461,3; Tiempo de Retención: 0,67 min.

Paso B. Preparación de Ejemplos 19 y 20

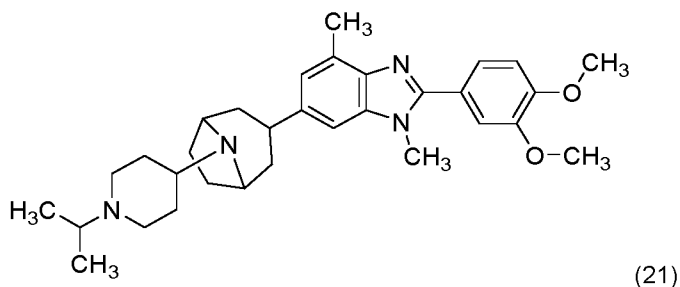
Los ejemplos 19 y 20 se sintetizaron de conformidad con los métodos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18, usando el Intermediario 19A (120 mg, 0,22 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 11 % B, 11-59 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por las señales MS y UV. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 19 (46 mg, 0,089 mmol, 40 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85-7,67 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,24-2,81 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 7H), 1,80-1,66 (m, 7H), 1,65-1,56 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 28. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 516,98; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 516,97; Tiempo de Retención: 1,45 min.

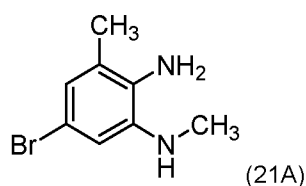
El ejemplo 20 (41 mg, 0,079 mmol, 36 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85-7,68 (m, 2H), 7,32-7,10 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,77-3,55 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,34-2,12 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 69. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 517,38; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 517,03; Tiempo de Retención: 1,63 min.

EJEMPLO 21

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(8-(1-isopropilopiperidin-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (mezcla isomérica)

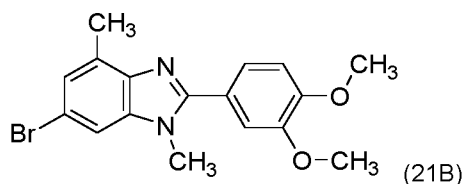


Paso A. Intermediario 21A. Preparación de 5-bromo-N¹,3-dimetilbenceno-1,2-diamina



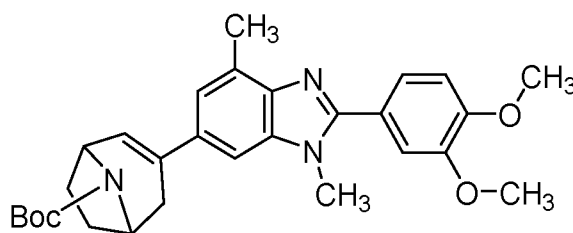
El Intermediario 21A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 1B, usando el Intermediario 15A (2,0 g, 8,2 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,6 g, 7,4 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,65-6,60 (m, 1H), 6,57-6,53 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 215,0; Tiempo de Retención: 0,67 min.

Paso B. Intermediario 21B. Preparación de 6-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



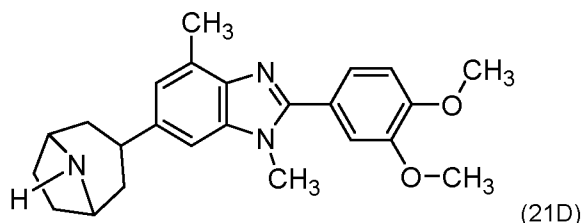
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 21A (0,56 g, 2,6 mmol) y NMP (10 ml). A esta mezcla se le añadió metabisulfito de sodio (0,72 g, 3,8 mmol), seguido de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,52 g, 3,1 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,83 g, 2,3 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,61-7,58 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 6H), 3,87-3,84 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 363,0; Tiempo de Retención: 0,71 min.

Paso C. Intermediario 21C. Preparación de 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 21B (270 mg, 0,75 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,75 mmol), XPhos Pd G3 (63 mg, 0,075 mmol), 1,4-dioxano (15 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (550 mg, 2,6 mmol) disuelto en agua (3 ml). El recipiente se enjuagó con N₂, se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (360 mg, 0,74 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,42-7,38 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,90-3,86 (m, 3H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 490,4; Tiempo de Retención: 0,90 min.

Paso D. Intermediario 21D. Preparación de diclorhidrato de 6-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



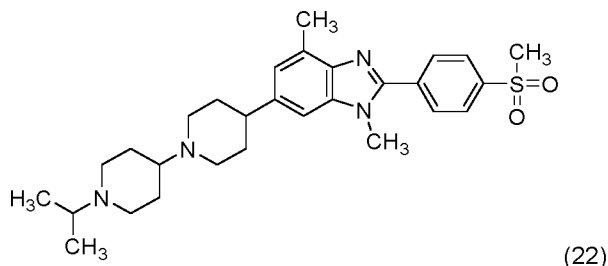
A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 21C (360 mg, 0,74 mmol), y MeOH (30 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego se añadió Pd-C (10 % de peso) (78 mg, 0,074 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 18 h, el catalizador se filtró y al filtrado se añadió 4 M de HCl en dioxano (30 ml). Después de 30 minutos, el solvente se concentró, el residuo se co-evaporó con tolueno (2x) y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (300 mg, 0,65 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,88-7,73 (m, 1H), 7,59-7,47 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 3H), 4,00 (d, J=6,9 Hz, 6H), 3,79-3,59 (m, 3H), 3,52-3,37 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 3H), 2,68-2,37 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 392,3; Tiempo de Retención: 0,58 min.

Paso E. Ejemplo 21

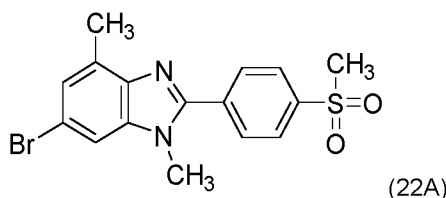
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 21D (98 mg, 0,21 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (140 mg, 1,0 mmol), AcOH (14 mg, 0,24 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (72 mg, 0,14 mmol, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,00-1,91 (m, 6H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,01-0,99 (m, 6H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 24. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 517,08; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 517,20; Tiempo de Retención: 1,43 min.

EJEMPLO 22

6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

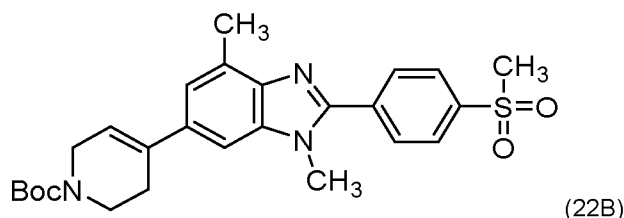


Paso A. Intermediario 22A. Preparación de 6-bromo-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



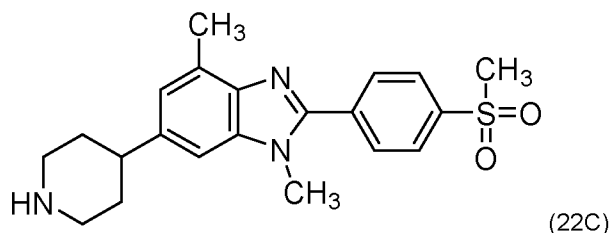
El Intermediario 22A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 21B, usando el Intermediario 21A (200 mg, 0,93 mmol) como material de partida y sustituyendo 4-(metilsulfonyl)benzaldehído (200 mg, 1,1 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (350 mg, 0,92 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 381,1; Tiempo de Retención: 0,78 min.

Paso B. Intermediario 22B. Preparación de 4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 22A (350 mg, 0,92 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 1,1 mmol), XPhos Pd G3 (78 mg, 0,092 mmol), 1,4-dioxano (15 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (680 mg, 3,2 mmol) disuelto en agua (3 ml). El recipiente se enjuagó con N₂, se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (80 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (400 mg, 0,83 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 8,08 (br d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,23-6,17 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,76-3,64 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 3H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 482,3; Tiempo de Retención: 0,79 min.

Paso C. Intermediario 22C. Preparación de diclorhidrato de 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



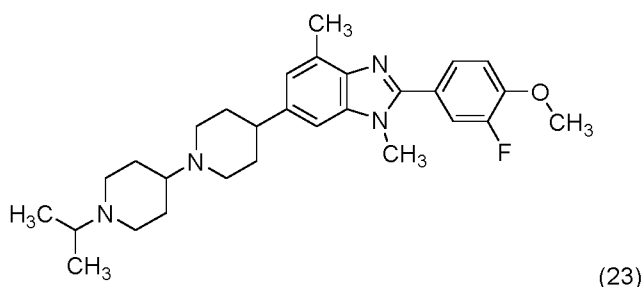
A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 22B (400 mg, 0,83 mmol), y MeOH (30 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego se añadió Pd-C (10 % de peso) (88 mg, 0,083 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se filtró y al filtrado se añadió 4 M de HCl en dioxano (30 ml). Después de agitar 30 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x). El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (370 mg, 0,81 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,38-8,33 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,70-7,47 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 3H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 3H), 2,27-2,06 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 384,2; Tiempo de Retención: 0,52 min.

Paso D. Ejemplo 22

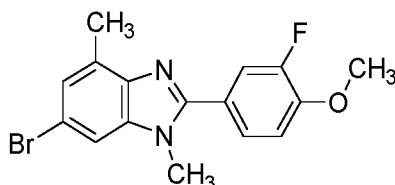
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 22C (60 mg, 0,13 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (92 mg, 0,65 mmol), AcOH (9,0 mg, 0,15 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (14 mg, 0,028 mmol, 22 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,09 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 6H), 1,49-1,39 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,4 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 7,6. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 509,21; Tiempo de Retención: 0,86 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 509,22; Tiempo de Retención: 1,15 min.

EJEMPLO 23

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol

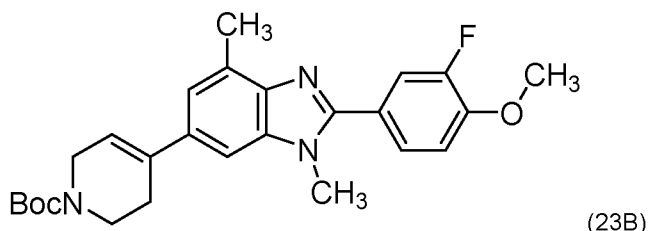


Paso A. Intermediario 23A. Preparación de 6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



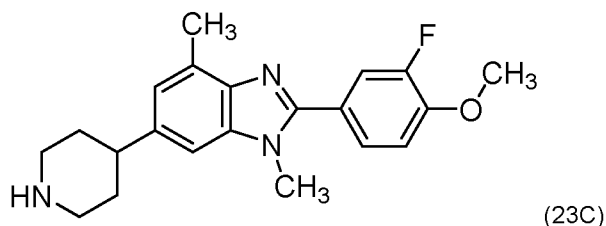
El Intermediario 23A fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 21B, usando el Intermediario 21A (200 mg, 0,93 mmol) como material de partida y sustituyendo 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (170 mg, 1,1 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (300 mg, 0,86 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,63-7,56 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 351,1; Tiempo de Retención: 0,79 min.

Paso B. Intermediario 23B. Preparación de 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 23B fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 22B, usando el Intermediario 23A (350 mg, 1,0 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (0,45 g, 1,0 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,62-7,55 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,22-6,14 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 452,4; Tiempo de Retención: 0,90 min.

Paso C. Intermediario 23C. Preparación de diclorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



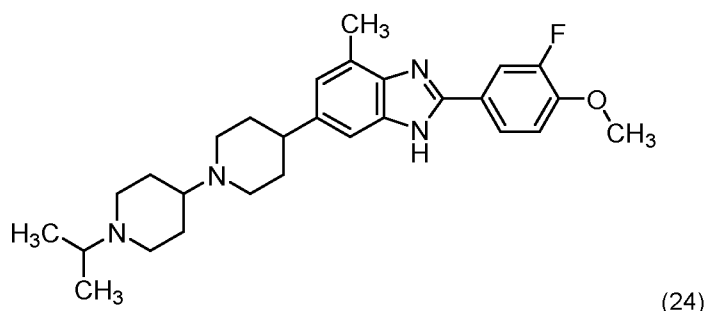
El Intermediario 23C fue sintetizado de conformidad con los métodos descritos para la preparación del Intermediario 22C, usando el Intermediario 23B (0,45 g, 1,0 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (420 mg, 0,99 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,81-7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 354,3; Tiempo de Retención: 0,58 min.

Paso D. Ejemplo 23

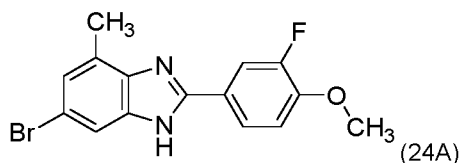
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 23C (60 mg, 0,14 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (100 mg, 0,71 mmol), AcOH (9,6 mg, 0,16 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO_4 , se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (48 mg, 0,10 mmol, 71 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73-7,67 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,41-3,26 (m, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 5H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,00 (br d, $J=6,4$ Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl_{50} (nM) = 160. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 479,19; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 479,19; Tiempo de Retención: 1,36 min.

EJEMPLO 24

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol

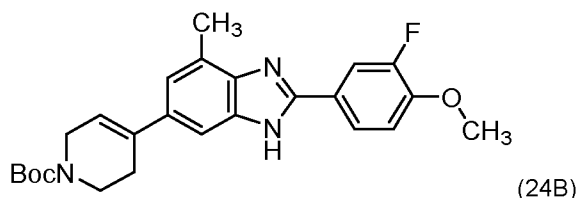


Paso A. Intermediario 24A. Preparación de 6-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



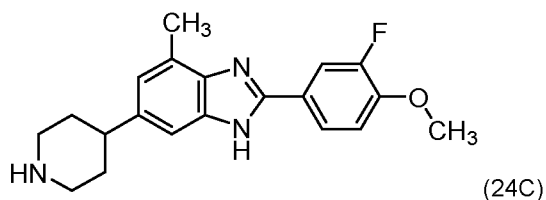
El Intermediario 24A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 11A, usando 5-bromo-3-metilobenceno-1,2-diamina (340 mg, 1,7 mmol) como material de partida y sustituyendo 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (320 mg, 2,1 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (340 mg, 1,0 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,96-7,88 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 337,0; Tiempo de Retención: 0,79 min.

Paso B. Intermediario 24B. Preparación de 4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



El Intermediario 24B fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 11B, usando el Intermediario 24A (340 mg, 1,0 mmol) como material de partida para proporcionar el compuesto base (430 mg, 0,98 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,97-7,86 (m, 2H), 7,56-7,33 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 4,11 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 5H), 1,53 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 438,4; Tiempo de Retención: 0,89 min.

Paso C. Intermediario 24C. Preparación de diclorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



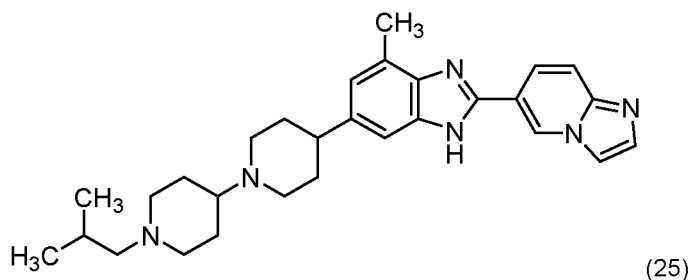
El Intermediario 24C fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 11D (Pasos C-D), usando el Intermediario 24B (430 mg, 0,98 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (260 mg, 0,63 mmol, 64 % de rendimiento en dos pasos) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,07-8,00 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 340,2; Tiempo de Retención: 0,59 min.

Paso D. Ejemplo 24

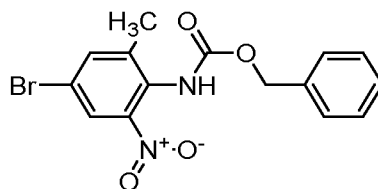
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 24C (62 mg, 0,15 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (100 mg, 0,71 mmol), AcOH (9,6 mg, 0,16 mmol), sulfato de magnesio (220 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 % de IPA/cloroformo (20 ml). El filtrado se lavó con 10 % de NaOH acuoso (10 ml), salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (60 mg, 0,13 mmol, 87 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09-7,91 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,30-7,11 (m, 1H), 6,89 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,41-2,19 (m, 5H), 1,87-1,78 (m, 5H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,02 (br d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 48. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 464,93; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 464,92; Tiempo de Retención: 1,34 min.

EJEMPLO 25

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol



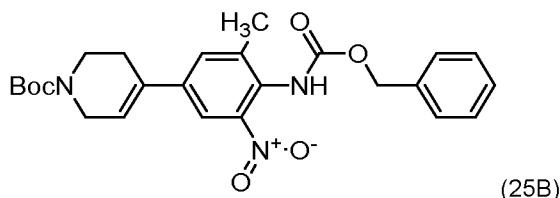
Paso A. Intermediario 25A. Preparación de (4-bromo-2-metil-6-nitrofenil)carbamato de bencilo



A un matraz en forma de pera de 500 ml se agregó DCM (70 ml) y trifosgeno (11 g, 37 mmol). A esta mezcla se le añadió gota a gota 4-bromo-2-metil-6-nitroanilina (8,1 g, 35 mmol) disuelta en DCM (70 ml). Después de que la adición se completó, una solución de TEA (8,1 g, 80 mmol) disuelta en DCM (20 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar 2 h, el solvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (220 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Las fracciones correspondientes al Intermediario deseado se combinaron y concentraron. El residuo resultante se disolvió en THF (150 ml), luego se añadió alcohol de bencilo (7,9 g, 73 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, el solvente se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (220 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B;

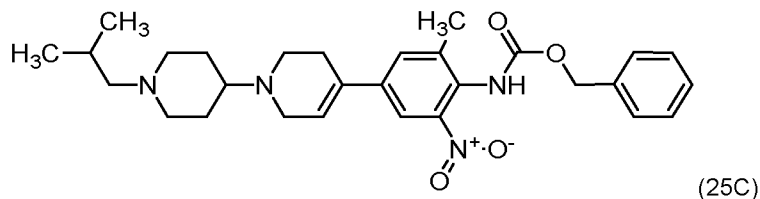
Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto deseado se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (12 g, 33 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,02-7,98 (m, 1H), 7,67 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Paso B. Intermediario 25B. Preparación de 4-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-metil-5-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



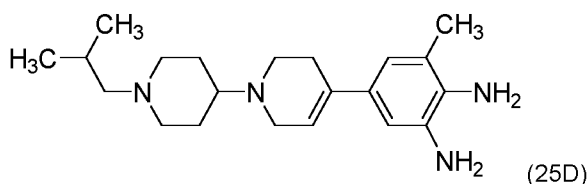
A un matraz en forma de pera de 500 ml se agregó el Intermediario 25A (12 g, 33 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (11 g, 36 mmol), 1,4-dioxano (150 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (25 g, 120 mmol) disuelto en agua (30 ml). El recipiente se enjuagó con N_2 , luego se añadió el complejo diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (1,4 g, 1,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (330 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto deseado se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (15 g, 32 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,79-7,77 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 6,27-6,20 (m, 1H), 5,22-5,13 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Paso C. Intermediario 25C. Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (4-(1-(1-isobutilopiperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-6-nitrofenil)carbamato de bencilo



A un matraz en forma de pera de 500 ml se agregó el Intermediario 25B (15 g, 32 mmol), MeOH (30 ml) y 4 M de HCl en dioxano (100 ml). Después de agitar 30 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x). El residuo resultante se disolvió en DMF (150 ml), y a esta mezcla se le añadió 1-(2-metilpropilo)-4-piperidona (11 g, 71 mmol), MgSO_4 (60 g, 500 mmol), y AcOH (2,1 g, 35 mmol). Después de agitar por 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (21 g, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo N_2 . Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con 10 %IPA/ CHCl_3 , el filtrado se concentró y la solución de DMF restante se cargó en cartuchos de Celite y se purificó por cromatografía en columna instantánea (3x275 g de cartucho de gel de sílice de fase inversa C18 GOLD; A = agua:MeCN:TFA 90:10:0,05 %, B = agua:MeCN:TFA 10:90:0,05 %; 20 minutos grad.; 10 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 120 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, se concentraron, el residuo se co-evaporó con tolueno (2x), y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (15 g, 20 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 7,88-7,86 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 6,34-6,29 (m, 1H), 5,27-5,13 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 2H), 3,67-3,51 (m, 3H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 3H), 1,10-1,06 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 507,3; Tiempo de Retención: 0,68 min.

Paso D. Intermediario 25D. Preparación de 5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-3-metilobenceno-1,2-diamina



A un matraz de fondo redondo de 2 L se agregó el Intermediario 25C (15 g, 20 mmol), y MeOH (500 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego se añadió Pd-C (5 % de peso) (2,7 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y al filtrado se añadió Dowex 550A (OH) resina de intercambio aniónico (50 g) y se agitó. Después de 2 h, la resina se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (500 ml), El recipiente se evacuó y se purgó con N₂, luego se añadió Pd-C (5 % de peso) (2,7 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a 1 atm. Después de 18 h, el catalizador se filtró, el filtrado se concentró y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (6,2 g, 18 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,30-6,27 (m, 1H), 6,19-6,16 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 4H), 1,82 (br s, 2H), 1,71 (br s, 6H), 1,55-1,38 (m, 5H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 345,3; Tiempo de Retención: 0,58 min.

Paso E. Ejemplo 25

A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 25D (52 mg, 0,15 mmol) y NMP (2 ml). A esta mezcla se le añadió metabisulfito de sodio (42 mg, 0,22 mmol), seguido de imidazo[1,2-a]piridin-6-carbaldehído (22 mg, 0,15 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C. Después de 20 h, la solución se filtró, y el filtrado se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (42 mg, 0,089 mmol, 59 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44-9,30 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 8,07-7,92 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,33-7,15 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 3H), 2,31-2,17 (m, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,86-1,63 (m, 9H), 1,52-1,40 (m, 2H), 0,84 (d, J=6,5 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl₅₀ (nM) = 160. LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95 %; Masa Observada: 470,93; Tiempo de Retención: 0,86 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 469,17; Tiempo de Retención: 1,35 min.

Los siguientes ejemplos se prepararon de conformidad con los métodos generales descritos en otra parte de este documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones adecuadas.

Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
26		Ej. 1 Paso G

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
27		Ej. 1 Paso G
28		Ej. 2 Paso E
29		Ej. 2 Paso E
30		Ej. 3 Paso F
31		Ej. 3 Paso F
32		Ej. 4 Paso F

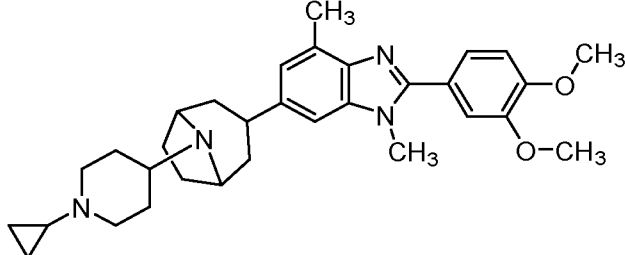
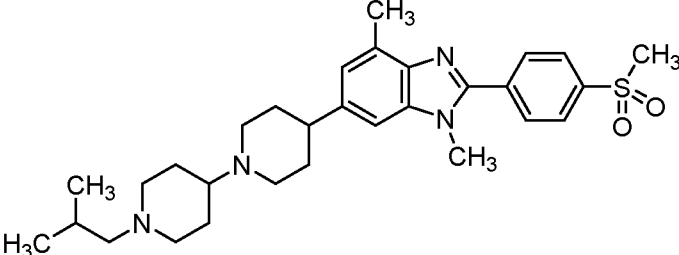
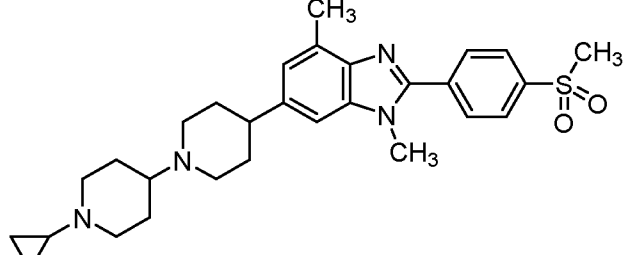
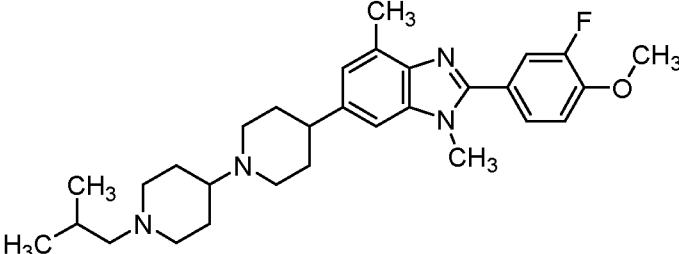
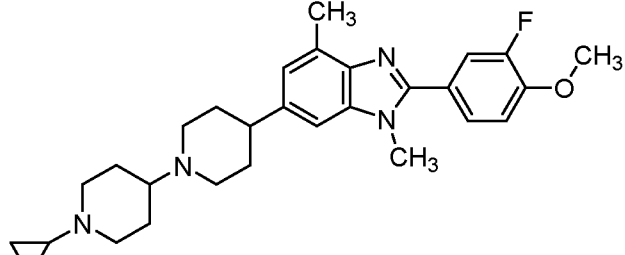
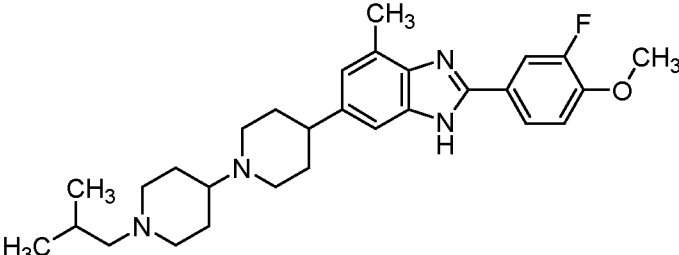
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
33		Ej. 4 Paso F
34		Ej. 5 Paso G
35		Ej. 5 Paso G
36		Ej. 6 Paso F
37		Ej. 6 Paso F
38		Ej. 7 Paso G

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
39		Ej. 7 Paso G
40		Ej. 8-9 Paso C
41		Ej. 8-9 Paso C
42		Ej. 10 Paso F
43		Ej. 11 Paso E
44		Ej. 11 Paso E

(continuación)

Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
45		Ej. 15 Paso F
46		Ej. 15 Paso F
47		Ej. 16 Paso B
48		Ej. 16 Paso B
49		Ej. 16 Paso B
50		Ej. 21 Paso E

(continuación)

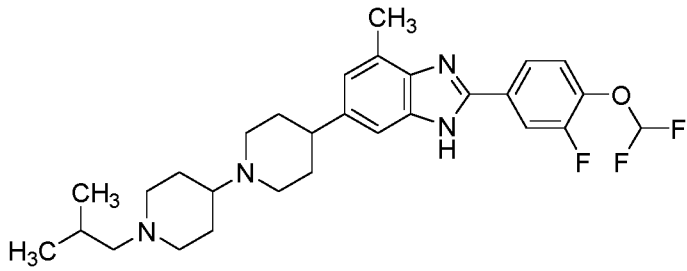
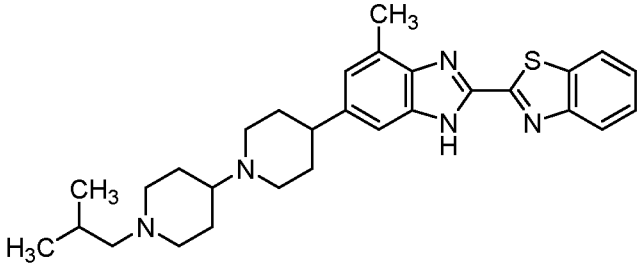
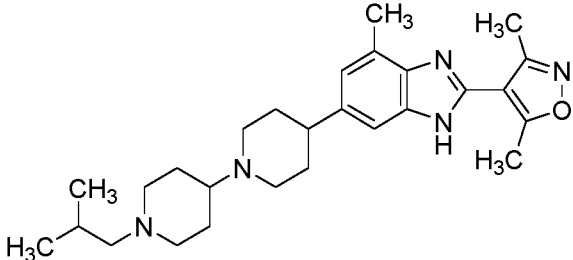
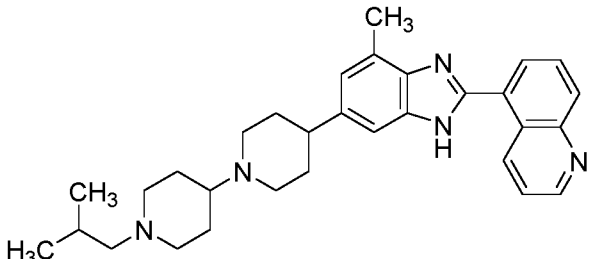
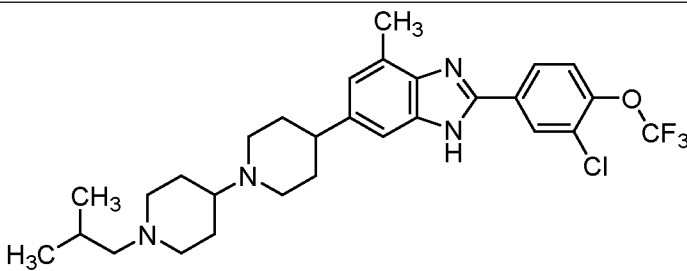
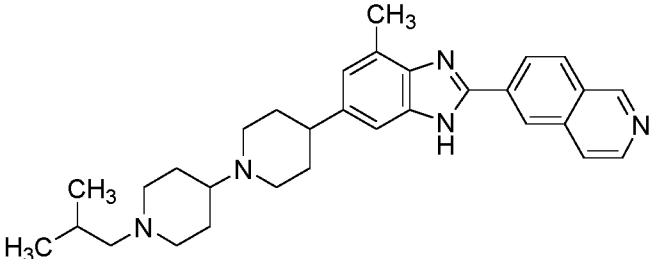
Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
51		Ej. 21 Paso E
52		Ej. 22 Paso D
53		Ej. 22 Paso D
54		Ej. 23 Paso D
55		Ej. 23 Paso D
56		Ej. 24 Paso D

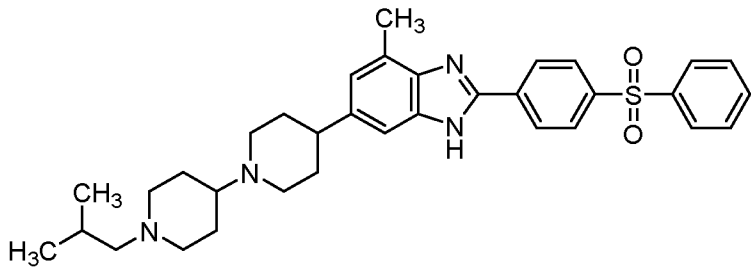
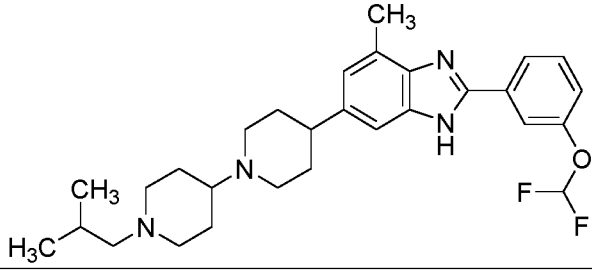
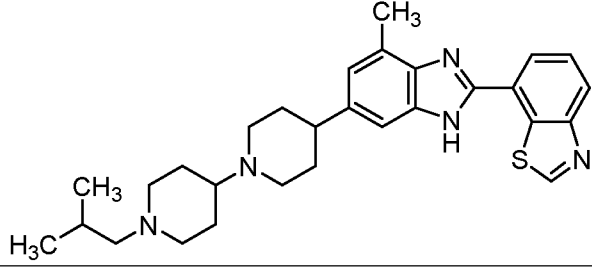
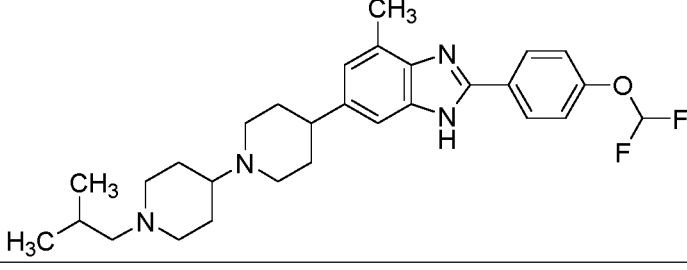
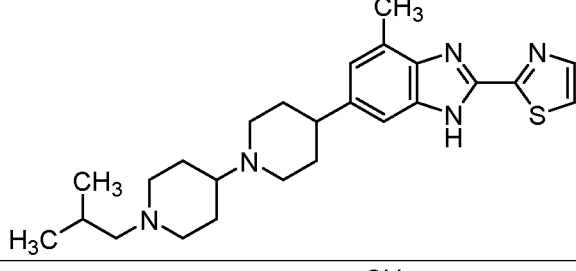
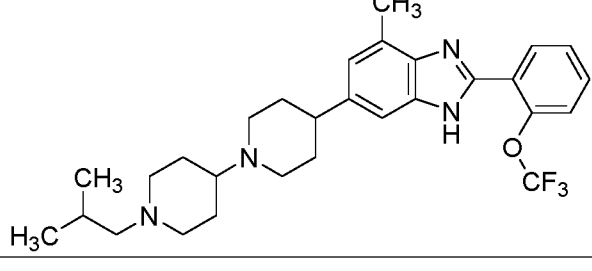
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
57		Ej. 24 Paso D
58		Ej. 25 Paso E
59		Ej. 25 Paso E
60		Ej. 25 Paso E
61		Ej. 25 Paso E
62		Ej. 25 Paso E

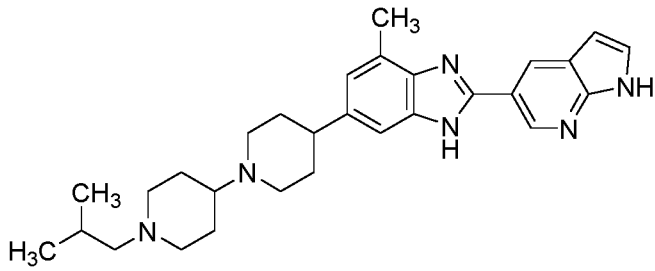
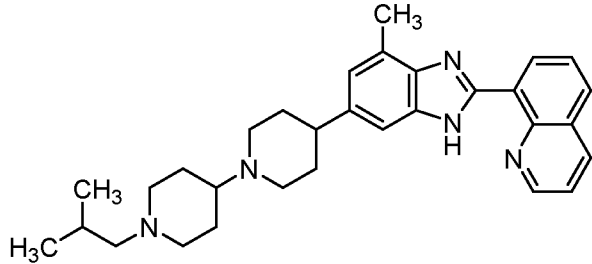
(continuación)

Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
63		Ej. 25 Paso E
64		Ej. 25 Paso E
65		Ej. 25 Paso E
66		Ej. 25 Paso E
67		Ej. 25 Paso E
68		Ej. 25 Paso E

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
69		Ej. 25 Paso E
70		Ej. 25 Paso E
71		Ej. 25 Paso E
72		Ej. 25 Paso E
73		Ej. 25 Paso E
74		Ej. 25 Paso E

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
75		Ej. 25 Paso E
76		Ej. 25 Paso E
77		Ej. 25 Paso E
78		Ej. 25 Paso E
79		Ej. 25 Paso E
80		Ej. 25 Paso E

(continuación)

Ej. No.	Estructura	Método de Preparación
81		Ej. 25 Paso E
82		Ej. 25 Paso E

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
26	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,4 %; Masa Observada: 491,33; Tiempo de Retención: 0,66 min. (Método 2): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 491,00; Tiempo de Retención: 1,44 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 0,031 mmol, 36 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,14 (dd, J=8,2, 3,7 Hz, 2H), 3,89-3,84 (m, 9H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 0,86 (d, J=6,7 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
27	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 475,29; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 474,95; Tiempo de Retención: 1,38 min. Método de Preparación 1: 31 mg, 0,065 mmol, 76 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,31 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,90 (br s, 2H), 3,66-3,56 (m, 9H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 6H), 1,39-1,30 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 2H), 0,20-0,13 (m, 2H), 0,07-0,01 (m, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
28	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 476,97; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 476,98; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 26 mg, 0,055 mmol, 37 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,76-7,73 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 8H), 1,63-1,52 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 19
29	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 460,95; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 461,15; Tiempo de Retención: 1,32 min. Método de Preparación 1: 55 mg, 0,12 mmol, 80 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,73 (br d, J=0,9 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,12 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,81-2,64 (m, 5H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 2H), 0,43 (br d, J=4,6 Hz, 2H), 0,32 (br s, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
30	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 519,31; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 519,00; Tiempo de Retención: 1,56 min. Método de Preparación 1: 51 mg, 0,098 mmol, 70 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63-7,56 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 4H), 4,83-4,72 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,94-2,60 (m, 4H), 2,29-2,03 (m, 4H), 2,02-1,79 (m, 7H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 250

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
31	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 503,21; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 502,97; Tiempo de Retención: 1,50 min. Método de Preparación 1: 60 mg, 0,12 mmol, 86 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35-7,29 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 4H), 4,59-4,45 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25-1,15 (m, 2H), 0,19-0,12 (m, 2H), 0,08-0,01 (m, 2H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 750
32	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 540,98; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 92,9 %; Masa Observada: 540,96; Tiempo de Retención: 1,55 min. Método de Preparación 1: 59 mg, 0,11 mmol, 79 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63-7,56 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,56-6,29 (m, 1H), 4,81-4,70 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 4H), 1,78-1,65 (m, 5H), 1,54-1,42 (m, 2H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 210
33	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 525,02; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 525,29; Tiempo de Retención: 1,53 min. Método de Preparación 1: 68 mg, 0,13 mmol, 93 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,61-7,56 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,41 (br s, 1H), 4,75 (br s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,11-2,93 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 2H), 0,29 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 680
34	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 490,96; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 490,97; Tiempo de Retención: 1,50 min. Método de Preparación 1: 4,6 mg, 0,0094 mmol, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56-7,51 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (d, J=2,7 Hz, 6H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,33-2,09 (m, 3H), 2,02 (br s, 4H), 1,92 (br s, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 0,89 (br d, J=6,7 Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170
35	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 474,94; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 475,24; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 28 mg, 0,059 mmol, 69 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 (br d, J=4,9 Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 9H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,16 (br s, 2H), 1,84 (br s, 2H), 1,81-1,69 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 0,41 (br d, J=4,6 Hz, 2H), 0,29 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 850
36	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 518,99; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 97 %; Masa Observada: 519,08; Tiempo de Retención: 1,62 min. Método de Preparación 1: 62 mg, 0,12 mmol, 93 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) Shift 7,74-7,68 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 4H), 4,80-4,71 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,91 (s, 10H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,85 (s, 3H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 360
37	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 251,92; Tiempo de Retención: 1,07 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,20; Tiempo de Retención: 1,63 min. Método de Preparación 1: 47 mg, 0,093 mmol, 66 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) Shift 7,47-7,43 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,89 (s, 3H), 4,55-4,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 3H), 1,32-1,31 (m, 3H), 1,25-1,14 (m, 2H), 0,19-0,13 (m, 2H), 0,07-0,01 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 390
38	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 540,99; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 540,97; Tiempo de Retención: 1,61 min. Método de Preparación 1: 59 mg, 0,11 mmol, 79 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59-7,54 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,51-6,25 (m, 1H), 4,81-4,67 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 5H), 1,53-1,39 (m, 2H), 0,84 (s, 3H), 0,83 (s, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 210

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
39	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 525,29; Tiempo de Retención: 1,02 min. Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,94; Tiempo de Retención: 1,53 min. Método de Preparación 1: 68 mg, 0,13 mmol, 93 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,39 (br s, 1H), 4,74 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,67-3,54 (m, 2H), 2,98 (br d, J=7,9 Hz, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,28 (br s, 3H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 2H), 0,44-0,36 (m, 2H), 0,29 (br d, J=2,4 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 590
40	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 505,01; Tiempo de Retención: 1,00 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 505,18; Tiempo de Retención: 1,71 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 0,034 mmol, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59-7,55 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,31 (br s, 2H), 3,84 (d, J=6,4 Hz, 6H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 4H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,34 (br t, J=7,2 Hz, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150
41	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 504,98; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 99 %; Masa Observada: 505,34; Tiempo de Retención: 1,77 min. Método de Preparación 1: 22 mg, 0,044 mmol, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,83-2,62 (m, 4H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 4H), 1,87-1,74 (m, 3H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,34 (br t, J=7,0 Hz, 3H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 400
42	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,8 %; Masa Observada: 546,10; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 545,10; Tiempo de Retención: 1,95 min. Método de Preparación 1: 65 mg, 0,12 mmol, 92 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97-7,91 (m, 1H), 7,76 (br s, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 8H), 1,65-1,52 (m, 3H), 0,87 (d, J=6,5 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 260
43	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 491,11; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 491,10; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 2: 80 mg, 0,096 mmol, 69 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,18 (br s, 1H), 3,90-3,87 (m, 6H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 3,10-2,89 (m, 6H), 2,51 (br s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 8H), 0,97 (d, J=6,6 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 9,8
44	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 475,29; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 475,27; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 24 mg, 0,051 mmol, 36 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86-7,69 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H), 0,30-0,26 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 52
45	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 490,95; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 490,94; Tiempo de Retención: 1,34 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 0,035 mmol, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (s, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,51-1,40 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 20
46	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 489,29; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 488,96; Tiempo de Retención: 1,49 min. Método de Preparación 2: 100 mg, 0,12 mmol, 86 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55-7,44 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 4H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 2H), 0,87-0,77 (m, 2H) (8 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
47	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 516,90; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 94,4 %; Masa Observada: 516,90; Tiempo de Retención: 1,46 min. Método de Preparación 2: 30 mg, 0,013 mmol, 27 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,43 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 4H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 5H), 2,16-2,07 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,91-1,74 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,7 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 13
48	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 514,95; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 515,02; Tiempo de Retención: 1,53 min. Método de Preparación 1: 31 mg, 0,060 mmol, 46 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,18-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 3H), 0,66-0,54 (m, 2H), 0,31-0,23 (m, 2H), 0,05-0,02 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 19
49	LC/MS Analítico (Método 3): Masa Observada: 515,5; Tiempo de Retención: 0,51 min. Método de Preparación 1: 9,8 mg, 0,019 mmol, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,39 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 3H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 8H), 2,09-1,98 (m, 6H), 1,96-1,80 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 65
50	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,01; Tiempo de Retención: 1,11 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,05; Tiempo de Retención: 1,6 min. Método de Preparación 1: 81 mg, 0,15 mmol, 71 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36-7,30 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,86 (br s, 9H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 2H), 0,84 (d, J=6,6 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 23
51	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 514,95; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 515,27; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 1: 100 mg, 0,20 mmol, 95 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,32 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 3H), 3,18-3,04 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 2H), 0,34-0,27 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
52	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 523,17; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 523,16; Tiempo de Retención: 1,53 min. Método de Preparación 1: 32 mg, 0,061 mmol, 47 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (d, J=3,5 Hz, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,84 (br d, J=7,1 Hz, 9H), 1,65-1,51 (m, 2H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 6H) (7 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
53	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 507,13; Tiempo de Retención: 0,90 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 507,14; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 0,033 mmol, 25 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,91-7,83 (m, 4H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81-2,68 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 7H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,22-1,11 (m, 2H), 0,19-0,11 (m, 2H), 0,06-0,00 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 420
54	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 92,8 %; Masa Observada: 493,25; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 492,9; Tiempo de Retención: 1,58 min. Método de Preparación 1: 47 mg, 0,095 mmol, 68 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,54 (s, 5H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,07-1,71 (m, 9H), 1,71-1,57 (m, 2H), 0,88 (br d, J=6,6 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
55	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98 %; Masa Observada: 477,17; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 477,17; Tiempo de Retención: 1,65 min. Método de Preparación 1: 36 mg, 0,076 mmol, 54 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46-7,41 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,24-1,10 (m, 2H), 0,18-0,13 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140
56	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,6 %; Masa Observada: 479,26; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 478,95; Tiempo de Retención: 1,50 min. Método de Preparación 1: 48 mg, 0,10 mmol, 67 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09-7,91 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,29-7,10 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,87-1,61 (m, 9H), 1,52-1,41 (m, 2H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 50
57	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 463,15; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 463,14; Tiempo de Retención: 1,41 min. Método de Preparación 1: 46 mg, 0,10 mmol, 67 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11-7,90 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,31-7,10 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 3H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,85-1,63 (m, 6H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,45-0,38 (m, 2H), 0,33-0,25 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170
58	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 509,25; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 509,27; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 2: 19 mg, 0,022 mmol, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46-8,41 (m, 2H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 3,61-3,41 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 5H), 2,62-2,58 (m, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 8H), 0,97 (br d, J=6,6 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 47
59	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 91,5 %; Masa Observada: 482,31; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 92,8 %; Masa Observada: 482,32; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 31 mg, 0,064 mmol, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,40-9,19 (m, 1H), 9,13-9,05 (m, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,50-7,22 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 4H), 2,49-2,34 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 3H), 1,83-1,69 (m, 5H), 1,58-1,47 (m, 2H), 0,90-0,81 (m, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 100
60	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,2 %; Masa Observada: 460,25; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 460,25; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 46 mg, 0,10 mmol, 68 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86-7,71 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,88-1,66 (m, 10H), 1,53-1,44 (m, 2H), 0,87-0,85 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 45
61	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 502,00; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 502,27; Tiempo de Retención: 1,32 min. Método de Preparación 2: 15 mg, 0,018 mmol, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75-3,54 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (br s, 3H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,23-1,98 (m, 7H), 0,99 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 49
62	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95 %; Masa Observada: 489,18; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 489,33; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 0,025 mmol, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,81-7,61 (m, 2H), 7,30-7,09 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,32 (s, 4H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,89-1,63 (m, 10H), 1,53-1,43 (m, 2H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 350

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
63	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 514,99; Tiempo de Retención: 1,21 min. (Método 2): Pureza: 92 %; Masa Observada: 515,37; Tiempo de Retención: 1,83 min. Método de Preparación 1: 4,7 mg, 0,0091 mmol, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41-8,21 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,00-6,86 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 5H), 1,77-1,63 (m, 5H), 1,53-1,42 (m, 2H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 200
64	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 91,8 %; Masa Observada: 495,23; Tiempo de Retención: 1,12 min. (Método 2): Pureza: 91,6 %; Masa Observada: 495,20; Tiempo de Retención: 1,65 min. Método de Preparación 1: 1,6 mg, 0,0032 mmol, 5,5 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,07 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,30-7,11 (m, 1H), 6,97-6,85 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 3H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 6H), 2,49-2,37 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,99-1,67 (m, 9H), 1,62-1,46 (m, 2H), 0,91-0,81 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 91
65	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 511,12; Tiempo de Retención: 1,2 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 511,15; Tiempo de Retención: 1,79 min. Método de Preparación 2: 11 mg, 0,013 mmol, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,12 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,17-1,91 (m, 8H), 0,97 (br d, J=6,6 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 300
66	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,5 %; Masa Observada: 527,26; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 527,29; Tiempo de Retención: 1,28 min. Método de Preparación 1: 25 mg, 0,047 mmol, 81 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,19 (m, 2H), 8,11-7,98 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 1H), 7,09-6,93 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H), 2,32-2,21 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 5H), 1,78-1,65 (m, 6H), 1,53-1,42 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 69
67	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94 %; Masa Observada: 586,93; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 586,91; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 33 mg, 0,056 mmol, 97 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77-8,60 (m, 1H), 8,51-8,34 (m, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 7,41-7,17 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,96-1,66 (m, 9H), 1,58-1,44 (m, 2H), 0,85 (br d, J=6,1 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 44
68	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 471,02; Tiempo de Retención: 1,17 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 470,97; Tiempo de Retención: 1,83 min. Método de Preparación 1: 6,1 mg, 0,013 mmol, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-7,94 (m, 2H), 7,32-7,06 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 5H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,85 (d, J=6,5 Hz, 6H), 0,79-0,73 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 85
69	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 514,94; Tiempo de Retención: 1,14 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 515,37; Tiempo de Retención: 1,68 min. Método de Preparación 2: 15 mg, 0,018 mmol, 31 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,16 (m, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,29-7,06 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,95 (br d, J=6,7 Hz, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,11 (br s, 7H), 0,98 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 240
70	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 488,15; Tiempo de Retención: 1,35 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 488,15; Tiempo de Retención: 1,73 min. Método de Preparación 2: 5,8 mg, 0,0070 mmol, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,21 (m, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 3,78-3,54 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,42-2,22 (m, 2H), 2,21-1,89 (m, 7H), 0,98 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (8 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 210
71	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,8 %; Masa Observada: 450,01; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 450,20; Tiempo de Retención: 1,47 min. Método de Preparación 1: 2,5 mg, 0,0056 mmol, 9,7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34-7,25 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,08-2,84 (m, 3H), 2,66-2,61 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 9H), 2,48-2,42 (m, 3H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,19-1,87 (m, 8H), 0,97 (br d, J=6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1800

(continuación)

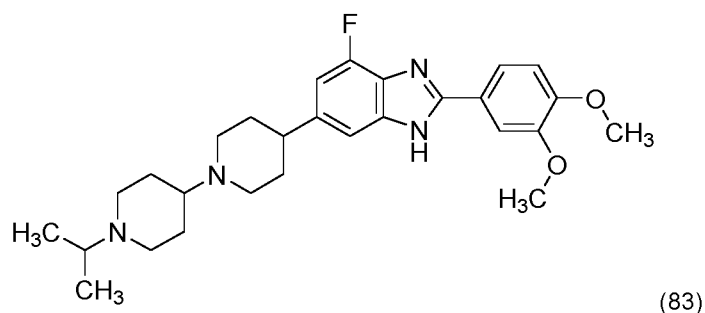
Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
72	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 481,96; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 482,16; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 2: 13 mg, 0,016 mmol, 28 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46-9,29 (m, 1H), 9,06 (br d, J=2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,18 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 8,01 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (br s, 1H), 3,79-3,55 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,12-2,87 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,24-1,91 (m, 7H), 0,99 (br d, J=6,7 Hz, 6H) (6 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 88
73	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 549,21; Tiempo de Retención: 1,31 min. (Método 2): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 549,28; Tiempo de Retención: 1,91 min. Método de Preparación 2: 9,0 mg, 0,010 mmol, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,36-8,23 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,77-3,55 (m, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 3,08-2,87 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 8H), 0,97 (br s, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
74	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 481,97; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 481,98; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 0,038 mmol, 66 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45-9,35 (m, 1H), 8,85-8,71 (m, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 8,56-8,45 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 3,26-3,09 (m, 1H), 2,95 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,61 (br d, J=8,5 Hz, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,93 (s, 9H), 1,64-1,51 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 6H) (4 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 37
75	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 571,14; Tiempo de Retención: 1,24 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 571,37; Tiempo de Retención: 1,67 min. Método de Preparación 2: 13 mg, 0,014 mmol, 24 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43-8,38 (m, 2H), 8,19-8,12 (m, 2H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,74-3,49 (m, 1H), 3,29-3,12 (m, 2H), 3,08-2,88 (m, 4H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,18-1,92 (m, 7H), 1,00-0,96 (m, 6H) (5 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 63
76	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 496,98; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 497,15; Tiempo de Retención: 1,64 min. Método de Preparación 1: 9,9 mg, 0,020 mmol, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10-8,04 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,51-7,32 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 5H), 1,77-1,65 (m, 5H), 1,54-1,42 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 260
77	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 93,2 %; Masa Observada: 487,90; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 93,8 %; Masa Observada: 488,10; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 5,4 mg, 0,011 mmol, 19 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,56-9,49 (m, 1H), 8,32-8,16 (m, 2H), 7,87-7,71 (m, 1H), 7,47-7,19 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 4H), 1,77-1,66 (m, 6H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,87-0,84 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 31
78	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 496,98; Tiempo de Retención: 1,07 min. (Método 2): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 497,28; Tiempo de Retención: 1,51 min. Método de Preparación 1: 27 mg, 0,055 mmol, 95 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31-8,17 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,15-2,68 (m, 3H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,31-2,06 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,95-1,78 (m, 4H), 1,78-1,62 (m, 2H), 0,88 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (6 protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
79	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 438,20; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 438,19; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 0,039 mmol, 67 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11-8,04 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,36-7,15 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 3,01 (br s, 2H), 2,88 (br d, J=11,3 Hz, 2H), 2,57-2,56 (m, 4H), 2,27 (br d, J=11,6 Hz, 3H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,78-1,62 (m, 5H), 1,55-1,43 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110

(continuación)

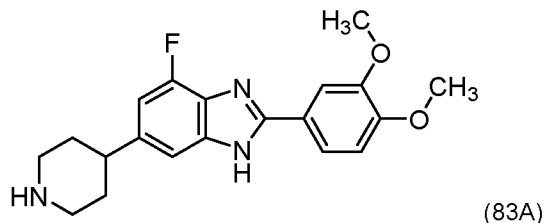
Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de Preparación, Rendimiento, y RMN ¹ H
80	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 515,15; Tiempo de Retención: 1,10 min. (Método 2): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 515,37; Tiempo de Retención: 1,68 min. Método de Preparación 2: 19 mg, 0,022 mmol, 38 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09-8,03 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 3,76-3,56 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,11-2,90 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, 6H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,19-1,96 (m, 7H), 1,01-0,96 (m, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 360
81	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97 %; Masa Observada: 471,19; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 98 %; Masa Observada: 471,02; Tiempo de Retención: 1,41 min. Método de Preparación 1: 22 mg, 0,046 mmol, 79 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,87 (br s, 1H), 9,12-8,97 (m, 1H), 8,78-8,63 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,34-7,12 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 6,65-6,55 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,55 (s, 5H), 2,41 (br s, 3H), 2,05 (br d, J=7,2 Hz, 2H), 1,90-1,66 (m, 9H), 1,60-1,44 (m, 2H), 0,85 (d, J=6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 49
82	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 482,16; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 94,7 %; Masa Observada: 482,01; Tiempo de Retención: 1,57 min. Método de Preparación 1: 20 mg, 0,042 mmol, 72 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,21-9,14 (m, 1H), 8,98-8,91 (m, 1H), 8,63-8,54 (m, 1H), 8,20-8,11 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,84-1,69 (m, 5H), 1,61-1,48 (m, 2H), 0,86 (br d, J=6,8 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 32

EJEMPLO 83

2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 83A. Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol)



El Intermediario 83A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 11D (Pasos A-D), usando 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina como material de partida. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,78 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 3H), 3,98-3,96 (m, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 356,1; Tiempo de Retención: 0,928 min.

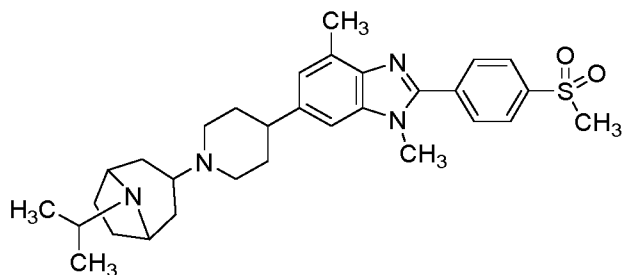
Paso B. Ejemplo 83

El ejemplo 83 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 11 (Paso E), usando el Intermediario 83A (80 mg, 0,14 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (49 mg, 0,10 mmol, 71 %

de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80-7,70 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,34-2,18 (m, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,7 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 481,25; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 481,27; Tiempo de Retención: 1,45 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 210.

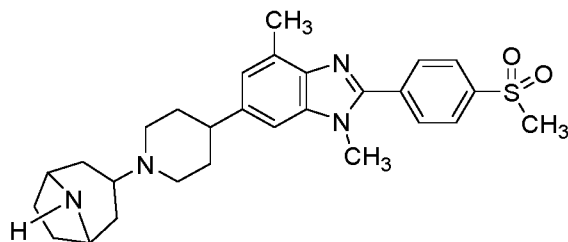
Ejemplos 84 y 85

6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



(84-85)

Paso A. Intermediario 84A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



(84A)

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 22C (1,0 g, 2,4 mmol), MeOH (50 ml) y DOWEX 550A resina de intercambio aniónico (10 g). La mezcla se agitó durante 15 minutos, la resina se filtró y el filtrado se concentró. La amina libre resultante se disolvió en DCE (15 ml) y DME (15 ml), luego se añadió 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 9,7 mmol), seguido de isopropóxido de titanio(IV) (3,6 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C bajo N₂. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g, 9,7 mmol) y la reacción continuó. Después de agitar 2 h, la mezcla de reacción se particionó en 1 M KOH (sat. con NaCl sólido) (150 ml) y 10 % de IPA/cloroformo (150 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/cloroformo (75 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 20 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en MeOH (20 ml) y 4 M de HCl en dioxano (10 ml) y se agitó. Después de 0,5 h, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x). El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,72 g, 1,3 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 8,23-8,18 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 3H), 4,10-4,04 (m, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 3H), 2,49-2,44 (m, 1H), 2,32-1,96 (m, 17H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 493,1; Tiempo de Retención: 0,827 min.

Paso B. Ejemplos 84 y 85

Los ejemplos 84 y 85 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 84A (100 mg, 0,18 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 10 % B, 10-55 % B durante 25 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

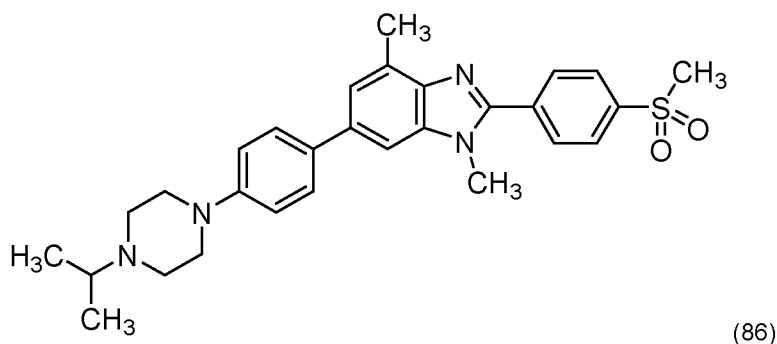
El ejemplo 84 (39 mg, 0,073 mmol, 41 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,73-3,51 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,29 (s, 2H),

3,08-2,97 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,81 (s, 7H), 1,76-1,64 (m, 4H), 1,61-1,49 (m, 3H), 1,05 (br d, $J=5,8$ Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 535,00; Tiempo de Retención: 0,90 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 534,99; Tiempo de Retención: 1,24 min. TLR9 Cl_{50} (nM) = 72.

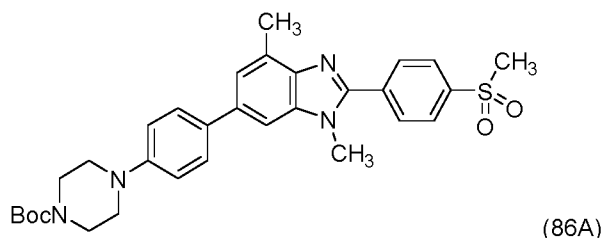
El ejemplo 85 (5,5 mg, 0,010 mmol, 6 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (s, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,55 (s, 5H), 2,39-2,31 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 15H), 0,99 (d, $J=6,1$ Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 535,24; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 535,23; Tiempo de Retención: 1,48 min. TLR9 Cl_{50} (nM) = 110.

EJEMPLO 86

6-(4-(4-isopropilopiperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

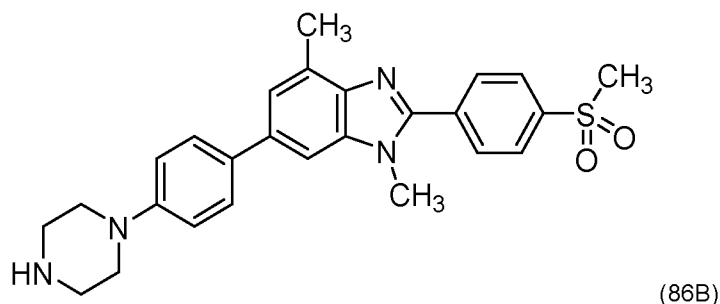


Paso A. Intermediario 86A. Preparación de 4-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 22A (0,53 g, 1,4 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,60 g, 1,5 mmol), XPhos Pd G3 (0,12 g, 0,14 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (1,0 g, 4,9 mmol) disuelto en agua (3 ml). El recipiente se enjuagó con N_2 , se tapó, y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (80 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,78 g, 1,4 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,35-6,27 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 3H), 2,91-2,74 (m, 5H), 2,43 (s, 6H), 1,93-1,88 (m, 3H), 0,71 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 561,2; Tiempo de Retención: 1,777 min.

Paso B. Intermediario 86B. Preparación de diclorhidrato de 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



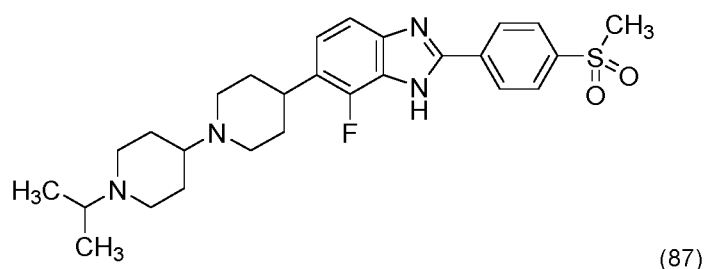
A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 86A (0,78 g, 1,4 mmol), MeOH (10 ml), y 4 M de HCl en dioxano (5 ml). Después de agitar 15 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x), y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,74 g, 1,4 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (s, 4H), 8,08-7,96 (m, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,25-7,09 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,17 (m, 5H), 2,71 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 461,2; Tiempo de Retención: 0,94 min.

Paso C. Ejemplo 86

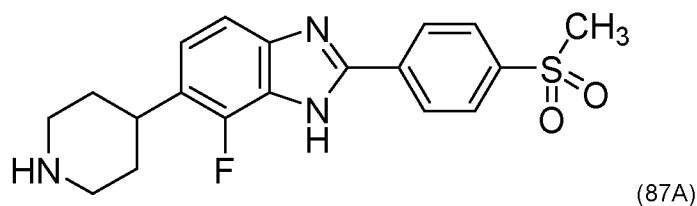
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 86B (70 mg, 0,13 mmol), propan-2-ona (38 mg, 0,66 mmol), AcOH (8,3 µl, 0,14 mmol), sulfato de magnesio (240 mg, 1,9 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (40 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH sat. con NaCl sólido (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (10 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (27 mg, 0,054 mmol, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18-8,09 (m, 4H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,19 (br s, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,51 (br s, 4H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 91,6 %; Masa Observada: 502,96; Tiempo de Retención: 1,13 min. (Método 2): Pureza: 92,9 %; Masa Observada: 502,96; Tiempo de Retención: 1,67 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 300.

EJEMPLO 87

7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 87A. Preparación de diclorhidrato de 7-fluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 87A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 11D (Pasos A-D), usando 4-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (1,4 g, 6,6 mmol) y 4-(metilsulfonyl)benzaldehído (1,2 g, 6,6 mmol) como material de partidas, y usando HCl durante la desprotección con Boc (Paso 11D), para producir el compuesto base (1,5 g, 3,4 mmol, 52 % en 4 pasos) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,43-8,38 (m, 2H), 8,32-8,28 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 3H), 2,21-2,12 (m, 4H). LC/MS Analítico (Método 4):

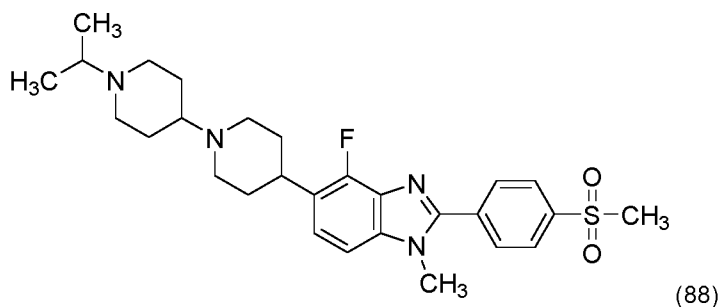
Masa Observada: 373,9; Tiempo de Retención: 0,913 min.

Paso B. Ejemplo 87

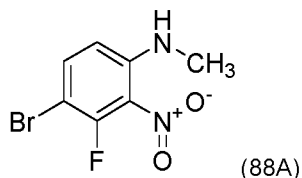
5 A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 87A (70 mg, 0,16 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol), AcOH (9,9 µl, 0,17 mmol), sulfato de magnesio (280 mg, 2,4 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (40 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH (sat. con NaCl sólido) (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (10 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (11 mg, 0,022 mmol, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45-8,37 (m, 2H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 3H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 5H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,98 (br d, J=6,5 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 499,01; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 498,94; Tiempo de Retención: 1,05 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 950.

EJEMPLO 88

20 4-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

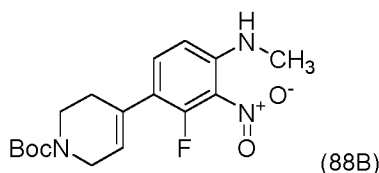


25 Paso A. Intermediario 88A. Preparación de 4-bromo-3-fluoro-N-metil-2-nitroanilina



30 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina (1,0 g, 4,3 mmol), y DMF (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se añadió NaH (60 % dispersión en aceite mineral) (0,20 g, 5,1 mmol). Después de agitar en la temperatura anterior por 30 minutos, se añadió MeI (0,27 ml, 4,3 mmol), la mezcla de reacción se dejó que alcance lentamente la temperatura ambiente, y se agitó bajo N₂. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2x75 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 50 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,93 g, 3,7 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,55-7,49 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 6,59-6,51 (m, 1H), 2,91 (s, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 250,8; Tiempo de Retención: 1,766 min.

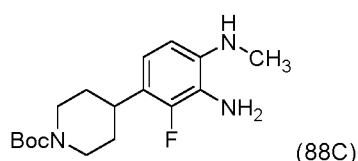
40 Paso B. Intermediario 88B. Preparación de 4-(2-fluoro-4-(metilamino)-3-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



45

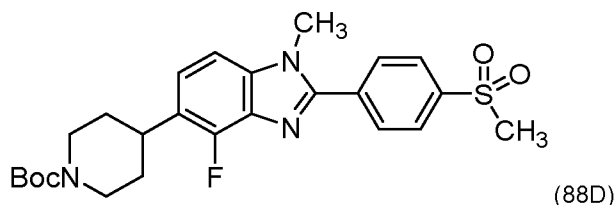
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 88A (0,93 g, 3,7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,5 mmol), XPhos Pd G3 (0,16 g, 0,19 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (2,8 g, 13 mmol) disuelto en agua (3 ml). El recipiente se enjuagó con N₂, tapado, y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (cartucho de gel de sílice de 80 g; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 15 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones puras se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (1,3 g, 3,7 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,32-7,29 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,62-6,54 (m, 1H), 5,90-5,84 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 3H), 1,52-1,52 (m, 9H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 251,8 (des-Boc); Tiempo de Retención: 2,276 min.

Paso C. Intermediario 88C. Preparación de 4-(3-amino-2-fluoro-4-(metilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



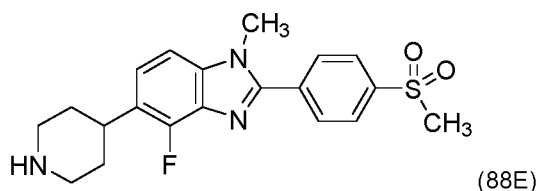
A un recipiente de hidrogenación de 100 ml se le adicionó el Intermediario 88B (1,3 g, 3,7 mmol), MeOH (30 ml), y 5 % Pd-C (% de peso en carbono, fresco) (0,79 g, 0,37 mmol). El recipiente se purgó con N₂ (3x) y se agitó bajo H₂ a 50 psi. Después de 18 h, el catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,63 g, 2,0 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,59-6,53 (m, 1H), 6,38 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,84-2,80 (m, 3H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,50 (s, 9H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 267,9 (-tBu); Tiempo de Retención: 1,500 min.

Paso D. Intermediario 88D. Preparación de 4-(4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó el Intermediario 88C (0,63 g, 2,0 mmol) y NMP (15 ml). A esta mezcla se le añadió metabisulfito de sodio (0,56 g, 2,9 mmol), seguido de 4-(metilsulfonyl)benzaldehído (0,36 g, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó bajo N₂. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y la fase orgánica se extrajo con EtOAc (2x50 ml), el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 15 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* (0,90 g, 1,8 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,35-3,32 (m, 5H), 3,26-3,22 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,52 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 488,1; Tiempo de Retención: 1,839 min.

Paso E. Intermediario 88E. Preparación de clorhidrato de 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



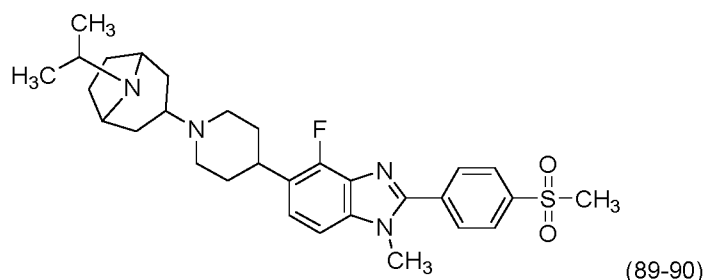
A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 88D (0,90 g, 1,8 mmol), MeOH (20 ml), y 4 M de HCl en dioxano (20 ml). Después de agitar 30 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x), y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,76 g, 1,8 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,39-8,32 (m, 2H), 8,24-8,19 (m, 2H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 387,9; Tiempo de Retención: 0,934 min.

Paso F. Ejemplo 88

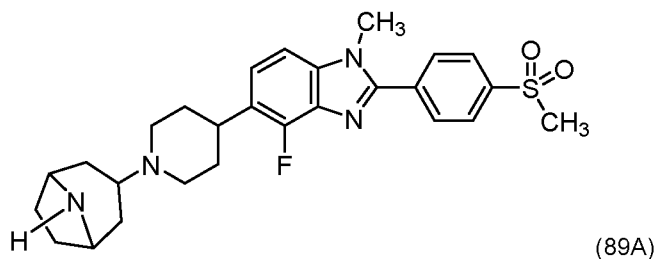
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 88E (64 mg, 0,15 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (110 mg, 0,76 mmol), AcOH (9,6 µl, 0,17 mmol), sulfato de magnesio (280 mg, 2,3 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (40 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH (sat. con NaCl sólido) (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (10 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (40 mg, 0,078 mmol, 52 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18-8,10 (m, 4H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 3H), 3,50-3,48 (m, 6H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,40-2,27 (m, 3H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 5H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,00 (br d, J=6,2 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 513,27; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 512,99; Tiempo de Retención: 1,19 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 360.

Ejemplos 89 y 90

4-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 89A. Preparación de diclorhidrato de 5-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 89A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 88E (0,41 g, 0,98 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,51 g, 0,90 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido cobrizo claro. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,30-8,24 (m, 2H), 8,19-8,13 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 3H), 4,12-4,03 (m, 6H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 5H), 2,41-2,38 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 497,2; Tiempo de Retención: 0,903 min.

Paso B. Ejemplos 89 y 90

Los ejemplos 89 y 90 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 89A (75 mg, 0,13 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5

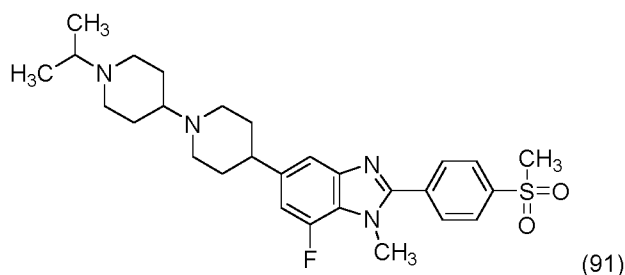
acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 5 % B, 5-55 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 89 (14 mg, 0,026 mmol, 20 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,43 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 8H), 1,64-1,52 (m, 4H), 1,07 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 539,27; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 539,01; Tiempo de Retención: 1,3 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 160.

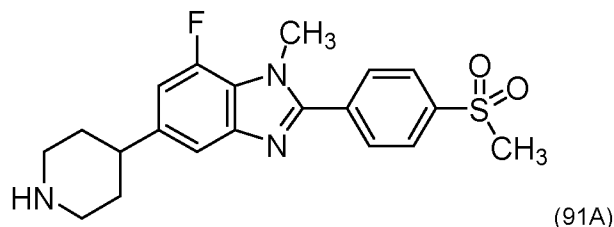
El ejemplo 90 (7,3 mg, 0,014 mmol, 11 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14-8,10 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,68-3,54 (m, 5H), 3,28 (s, 4H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,89-1,81 (m, 5H), 1,81-1,70 (m, 6H), 1,14-1,02 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,01; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 538,97; Tiempo de Retención: 1,50 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 230.

EJEMPLO 91

7-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 91A. Preparación de clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



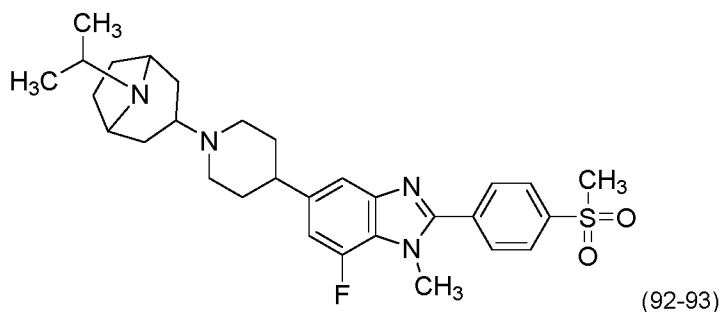
El Intermediario 91A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos A-E), usando 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (3,0 g, 13 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (2,0 g, 4,8 mmol, 37 % de rendimiento en 5 pasos) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,36 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,21 (br d, J=8,3 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 387,9; Tiempo de Retención: 0,969 min.

Paso B. Ejemplo 91

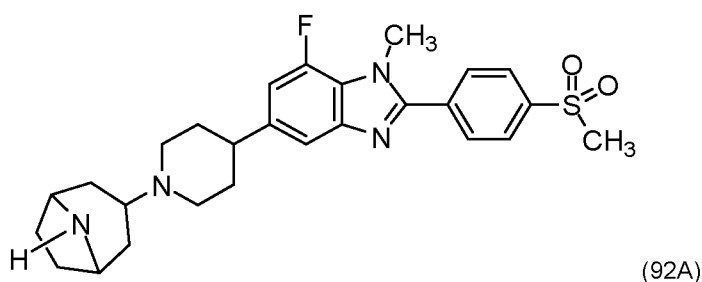
El ejemplo 91 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 88 (Paso F), usando el Intermediario 91A (60 mg, 0,14 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (58 mg, 0,11 mmol, 85 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,05 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,39-2,22 (m, 4H), 1,83 (br s, 4H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 513,22; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 97,3 %; Masa Observada: 513,42; Tiempo de Retención: 1,17 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 100.

Ejemplos 92 y 93

7-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 91A. Preparación de diclorhidrato de 5-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 91A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 91A (0,70 g, 1,6 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,80 g, 1,4 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35-8,30 (m, 2H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 4H), 4,11-4,02 (m, 4H), 3,83-3,74 (m, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 7H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 497,2; Tiempo de Retención: 0,873 min.

Paso B. Ejemplos 92 y 93

Los ejemplos 92 y 93 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 92A (58 mg, 0,10 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 4 % B, 4-55 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

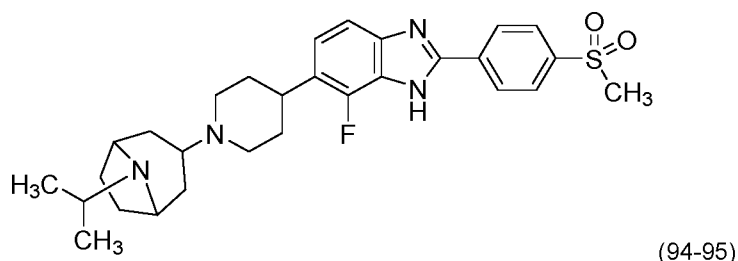
El ejemplo 92 (13 mg, 0,026 mmol, 26 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,06 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,01 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,08 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 539,27; Tiempo de Retención: 1,29 min. (Método 2): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 538,99; Tiempo de Retención: 1,42 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 110.

El ejemplo 93 (16 mg, 0,030 mmol, 30 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente.

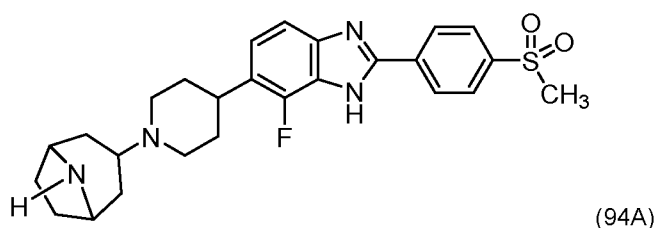
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (br d, J=12,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,68-3,50 (m, 3H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,52 (br s, 4H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,00-1,77 (m, 8H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,09 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 538,93; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 539,02; Tiempo de Retención: 1,59 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 650.

Ejemplos 94 y 95

7-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 94A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 94A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 87A (0,48 g, 1,3 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,60 g, 1,1 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,43-8,38 (m, 2H), 8,30-8,27 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 5H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 1H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 483,1; Tiempo de Retención: 0,824 min.

Paso B. Ejemplos 94 y 95

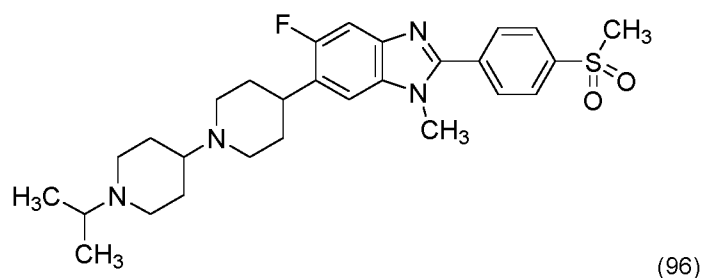
Los ejemplos 94 y 95 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 94A (100 mg, 0,18 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 5 % B, 5-55 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 94 (3,8 mg, 0,0072 mmol, 4 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56-8,36 (m, 2H), 8,17-8,04 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 1H), 3,89-3,66 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,83-2,64 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 5H), 1,80-1,69 (m, 5H), 1,68-1,49 (m, 4H), 1,17-1,05 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 525,14; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 525,19; Tiempo de Retención: 1,13 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 73.

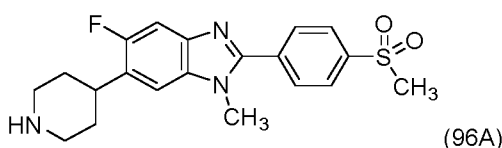
El ejemplo 95 (3,0 mg, 0,0057 mmol, 3 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49-8,38 (m, 2H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,82-3,66 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,51 (br s, 2H), 2,37 (br s, 1H), 1,97-1,72 (m, 13H), 1,05 (br d, J=6,1 Hz, 6H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 525,15; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 525,18; Tiempo de Retención: 1,34 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 29.

EJEMPLO 96

5-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 91A. Preparación de clorhidrato de 5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



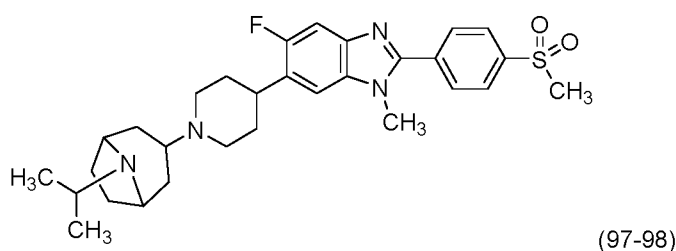
El Intermediario 96A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos B-E), usando 5-bromo-4-fluoro-N-metil-2-nitroanilina (1,1 g, 4,4 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,4 g, 3,3 mmol, 75 % de rendimiento en 4 pasos) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,39-8,32 (m, 2H), 8,25-8,16 (m, 2H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 3H), 2,21 (br d, J=3,1 Hz, 4H), 2,05 (s, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 387,9; Tiempo de Retención: 0,880 min.

Paso B. Ejemplo 96

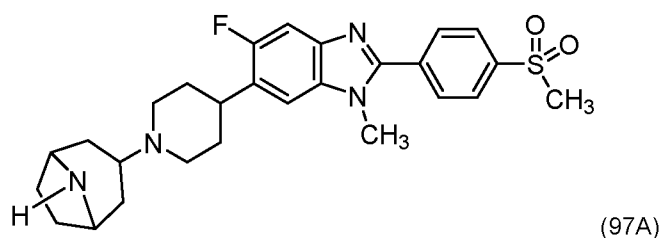
El ejemplo 96 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 88 (Paso F), usando el Intermediario 96A (75 mg, 0,18 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 2) para producir el compuesto base (24 mg, 0,032 mmol, 18 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15-8,12 (m, 4H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 3,98-3,92 (m, 3H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 3H), 3,12-3,03 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 3H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,27 (br d, J=6,7 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 512,95; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 513,19; Tiempo de Retención: 1,23 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 73.

Ejemplos 97 y 98

5-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 97A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 97A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 96A (0,72 g, 1,7 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,81 g, 1,4 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,34-8,29 (m, 2H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 6H), 3,86-3,82 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 8H), 2,18-2,14 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 497,2; Tiempo de Retención: 0,627 min.

Paso B. Ejemplos 97 y 98

Los ejemplos 97 y 98 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 97A (140 mg, 0,24 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 0 % B, 0-48 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

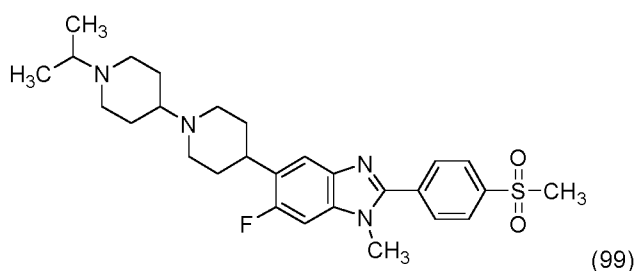
El ejemplo 97 (21 mg, 0,039 mmol, 16 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,58 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,72-3,56 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,70 (br d, J=5,8 Hz, 1H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 8H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,09 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 539,11; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 538,95; Tiempo de Retención: 1,18 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 79.

El ejemplo 98 (9,4 mg, 0,017 mmol, 7 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,07 (m, 4H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,37 (br s, 1H), 2,08-1,93 (m, 6H), 1,92-1,77 (m, 10H), 1,12 (br d, J=6,1 Hz, 6H).

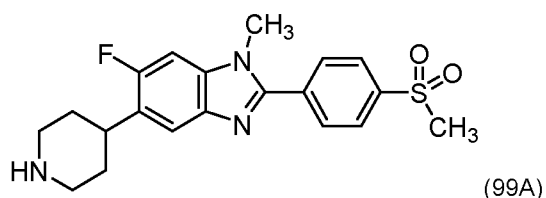
LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 539,27; Tiempo de Retención: 1,37 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,29; Tiempo de Retención: 1,46 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 10.

EJEMPLO 99

6-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 91A. Preparación de clorhidrato de 6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



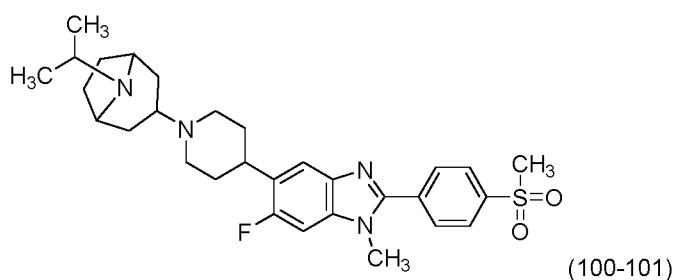
El Intermediario 99A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos A-E), usando 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (3,0 g, 13 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (3,4 g, 8,0 mmol, 62 % de rendimiento en 5 pasos) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,38-8,33 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,28 (s, 5H), 2,23-2,19 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 387,9; Tiempo de Retención: 0,912 min.

Paso B. Ejemplo 99

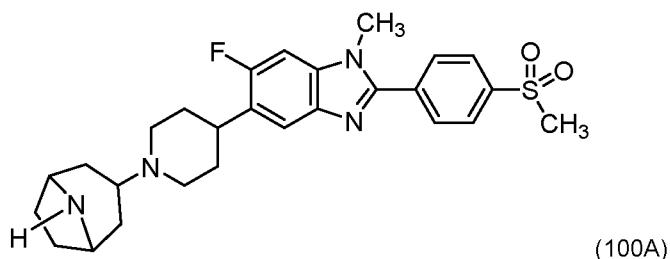
El ejemplo 99 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 88 (Paso F), usando el Intermediario 99A (75 mg, 0,18 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (59 mg, 0,12 mmol, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,07 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,59-3,46 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,31 (br d, J=10,1 Hz, 2H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97 %; Masa Observada: 513,25; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 96 %; Masa Observada: 513,06; Tiempo de Retención: 1,29 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 360.

Ejemplos 100 y 101

6-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 97A. Preparación de diclorhidrato de 5-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 100A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 99A (1,6 g, 3,8 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,80 g, 1,4 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 8,23-8,17 (m, 2H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 3H), 2,94 (br dd, J=17,3, 4,5 Hz, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 4H), 2,31-2,23 (m, 6H), 2,07-2,03 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 497,0; Tiempo de Retención: 0,642 min.

Paso B. Ejemplos 100 y 101

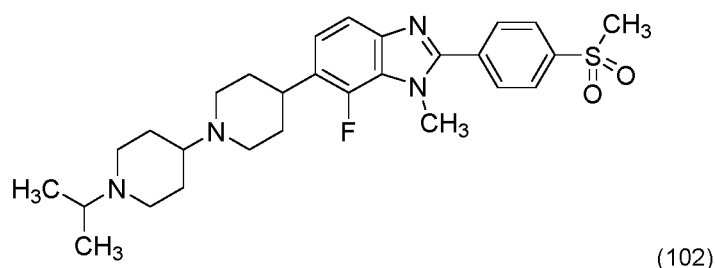
Los ejemplos 100 y 101 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 100A (110 mg, 0,20 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 13 % B, 13-55 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 100 (12 mg, 0,022 mmol, 11 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,08 (m, 4H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,01 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,20 (br t, J=10,8 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,78 (br s, 4H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 539,23; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 538,98; Tiempo de Retención: 1,39 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 62.

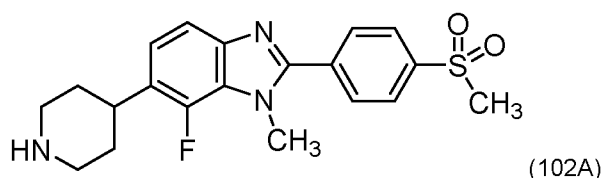
El ejemplo 101 (21 mg, 0,039 mmol, 20 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,07 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,97-1,69 (m, 17H), 1,04 (d, J=5,8 Hz, 6H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,7 %; Masa Observada: 539,26; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 538,96; Tiempo de Retención: 1,43 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 75.

EJEMPLO 102

7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 91A. Preparación de clorhidrato de 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



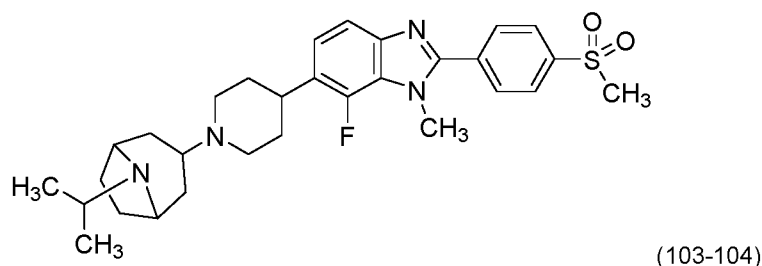
El Intermediario 102A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos A-E), usando 3-bromo-2-fluoro-6-nitroanilina (1,2 g, 5,1 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (1,7 g, 4,0 mmol, 78 % de rendimiento en 5 pasos) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,86-1,82 (m, 1H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 387,9; Tiempo de Retención: 0,900 min.

Paso B. Ejemplo 102

El ejemplo 102 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 88 (Paso F), usando el Intermediario 102A (71 mg, 0,17 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (30 mg, 0,059 mmol, 35 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,06 (m, 4H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,18 (br s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,67-3,46 (m, 4H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,31 (s, 4H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,53 (br d, J=18,9 Hz, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,20-1,94 (m, 6H), 1,26 (br d, J=6,4 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 512,97; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 98 %; Masa Observada: 513,19; Tiempo de Retención: 1,20 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 30.

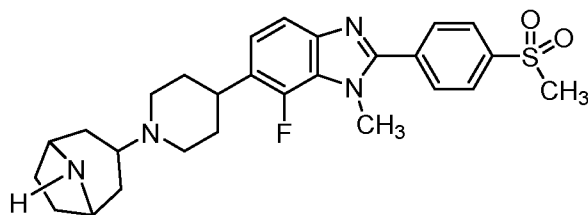
Ejemplos 103 y 104

7-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 97A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-

metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



(103A)

El Intermediario 103A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 102A (0,96 g, 2,3 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (1,1 g, 1,9 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,38-8,34 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,27-4,24 (m, 4H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 3H), 2,12-2,08 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 497,2; Tiempo de Retención: 0,892 min.

Paso B. Ejemplos 103 y 104

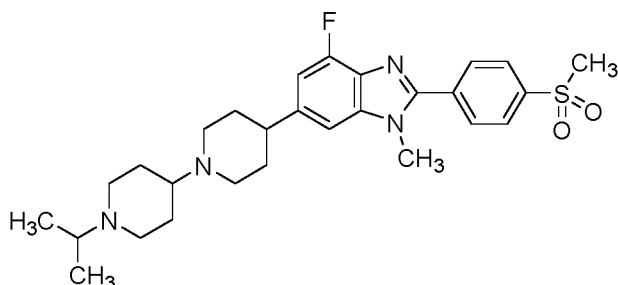
Los ejemplos 103 y 104 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 103A (150 mg, 0,26 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 6 % B, 6-56 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 103 (25 mg, 0,046 mmol, 18 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,06 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 4,02 (br d, J=0,6 Hz, 3H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 8H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,02 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 538,96; Tiempo de Retención: 1,33 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 539,01; Tiempo de Retención: 1,32 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 54.

El ejemplo 104 (10 mg, 0,019 mmol, 7 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19-8,04 (m, 4H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,43 (br s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 5H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 12H), 1,11 (br s, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 92,2 %; Masa Observada: 539,16; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 539,27; Tiempo de Retención: 1,39 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 140.

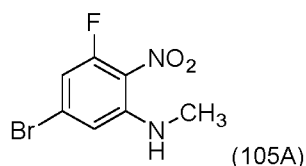
EJEMPLO 105

4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



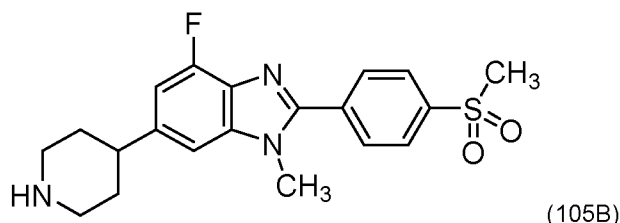
(105)

Paso A. Intermediario 105A. Preparación de 5-bromo-3-fluoro-N-metil-2-nitroanilina



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se agregó 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzenceno (7,5 g, 32 mmol), THF (100 ml), seguido de la adición por lotes de Cs_2CO_3 (12 g, 38 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, y metiloamina (2,0 M en THF) (16 ml, 32 mmol) se añadió gota a gota. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó bajo N_2 . Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en base a MgSO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (9,5 g, 31 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 6,94-6,91 (m, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 2,96-2,95 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 250,9; Tiempo de Retención: 1,878 min.

Paso B. Intermediario 105B. Preparación de clorhidrato de 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



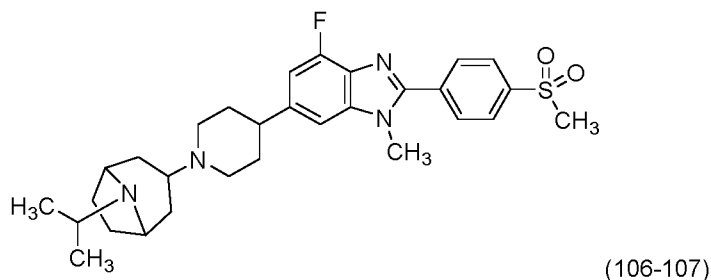
El Intermediario 105B fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos B-E), usando el Intermediario 105A (3,9 g, 16 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (3,6 g, 8,5 mmol, 53 % de rendimiento en 4 pasos) como un sólido cobrizo. RMN ^1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ 8,34 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 388,0; Tiempo de Retención: 0,919 min.

Paso C. Ejemplo 105

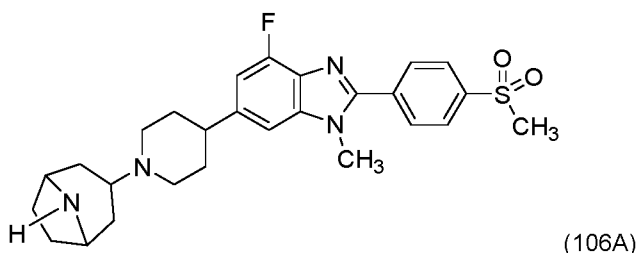
El ejemplo 105 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 88 (Paso F), usando el Intermediario 105B (40 mg, 0,10 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (36 mg, 0,070 mmol, 70 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19-8,07 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,27 (br s, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 6H), 1,44 (br d, $J=9,8$ Hz, 2H), 0,97 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 513,37; Tiempo de Retención: 1,11 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 513,37; Tiempo de Retención: 1,25 min. TLR9 Cl_{50} (nM) = 95.

Ejemplos 106 y 107

4-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 106A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 106A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 105B (1,0 g, 2,4 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,96 g, 1,7 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,32-8,28 (m, 2H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,09 (br d, J=1,0 Hz, 9H), 3,85-3,80 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 9H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 497,2; Tiempo de Retención: 0,868 min.

Paso B. Ejemplos 106 y 107

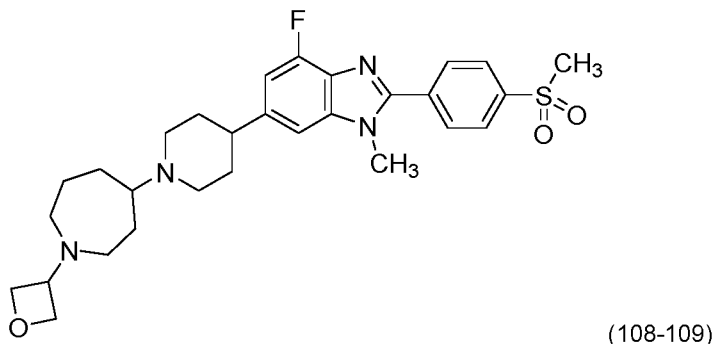
Los ejemplos 106 y 107 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 106A (140 mg, 0,25 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 4 % B, 4-44 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 106 (11 mg, 0,020 mmol, 8 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,08 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 3H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,1 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 1,13 min. (Método 2): Pureza: 99 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 1,26 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 390.

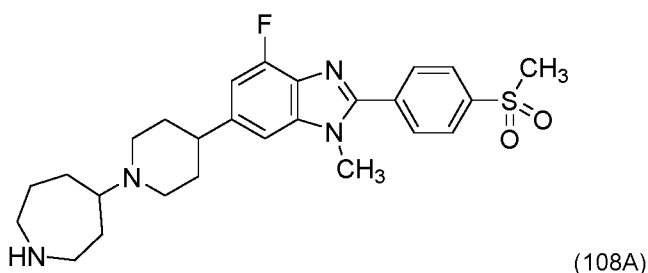
El ejemplo 107 (10 mg, 0,015 mmol, 6 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,09 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 17H), 1,02 (d, J=5,8 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 1,37 min. (Método 2): Pureza: 98 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 1,46 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 270.

EJEMPLOS 108 y 109

4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 108A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(azepan-4-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 105B (1,0 g, 2,4 mmol), 4-oxoazepan-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 12 mmol), AcOH (0,15 ml, 2,6 mmol), sulfato de magnesio (4,3 g, 35 mmol), y DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,5 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo N₂. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (150 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH (sat. con NaCl sólido) (75 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (75 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (cartucho de gel de sílice de 40 g; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 20 %B; Velocidad de Flujo = 30 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en MeOH (40 ml), y 4 M de HCl en dioxano (20 ml) y se agitó. Después de 2 h, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x), y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (1,3 g, 2,3 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35-8,31 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,75-3,53 (m, 5H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 4H), 3,18-3,14 (m, 3H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,52-2,26 (m, 7H), 2,24-2,16 (m, 1H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 485,2; Tiempo de Retención: 0,867 min.

Paso B. Ejemplos 108 y 109

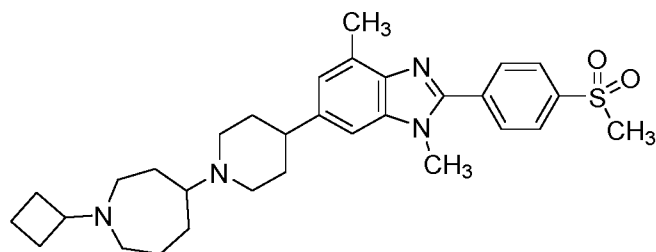
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 108A (150 mg, 0,27 mmol), oxetan-3-ona (94 mg, 1,3 mmol), AcOH (0,016 ml, 0,29 mmol), sulfato de magnesio (470 mg, 3,9 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (40 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH (sat. con NaCl sólido) (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (10 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1). La mezcla racémica resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía quiral SFC. con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase Móvil: 70 % CO₂/30 % MeOH c/0,1 %DEA; Condiciones de Flujo: 100 ml/min.; Longitud de onda del Detector: 220 nm; Detalles de la Inyección: 300 µl, 100 mg disueltos en 3 ml MeOH. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 108 (13 mg, 0,024 mmol, 9 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} enantiómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,09 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,01 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,47-2,26 (m, 6H), 1,88-1,55 (m, 9H), 1,54-1,46 (m, 1H) (dos protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 541,30; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 97,7 %; Masa Observada: 541,30; Tiempo de Retención: 1,18 min. Analítico quiral (Método SFC 1): Pureza: >95 %; Tiempo de Retención: 17,28 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 260.

El ejemplo 109 (13 mg, 0,024 mmol, 9 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} enantiómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22-8,07 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,49-2,25 (m, 6H), 1,94-1,57 (m, 9H), 1,55-1,45 (m, 1H) (dos protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 541,3; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 541,3; Tiempo de Retención: 1,18 min. Analítico quiral (Método SFC 1): Pureza: >95 %; Tiempo de Retención: 21,24 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 90.

EJEMPLOS 110 y 111

6-(1-(1-ciclobutiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



(110-111)

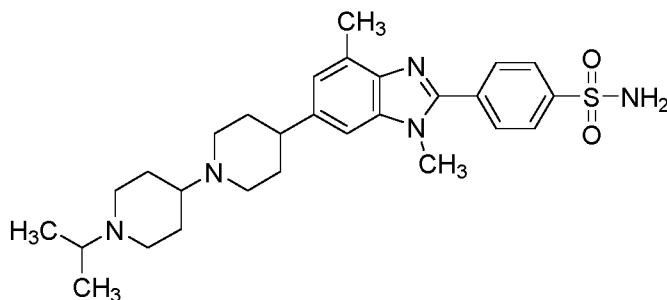
El ejemplo 135 (150 mg, 0,27 mmol) se purificó adicionalmente mediante cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase Móvil: 72 % CO₂/28 % IPA c/0,3 %DEA/0,2 %FA; Condiciones de Flujo: 100 ml/min.; Longitud de onda del Detector: 220 nm; Detalles de la Inyección: 500 µl, 90 mg disueltos en 4 ml de IPA. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 110 (14 mg, 0,026 mmol, 10 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} enantiómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,06 (m, 4H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 8H), 2,47-2,34 (m, 5H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,89-1,43 (m, 13H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 535,40; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 535,40; Tiempo de Retención: 1,27 min. Analítico quiral (Método SFC 4): Pureza: >99 %; Tiempo de Retención: 35,0 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 83.

El ejemplo 111 (5 mg, 0,0093 mmol, 3 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} enantiómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14-8,03 (m, 4H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 3,88 (br s, 3H), 3,53 (br d, J=3,7 Hz, 2H), 3,50-3,34 (m, 3H), 3,30 (br s, 2H), 2,85 (br d, J=7,9 Hz, 3H), 2,68 (br s, 1H), 2,48 (dt, J=9,1, 4,5 Hz, 1H), 2,42-2,24 (m, 5H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,89-1,39 (m, 14H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 535,20; Tiempo de Retención: 0,86 min. (Método 2): Pureza: 97,7 %; Masa Observada: 535,30; Tiempo de Retención: 1,19 min. Analítico quiral (Método SFC 4): Pureza: >99 %; Tiempo de Retención: 40,0 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 24.

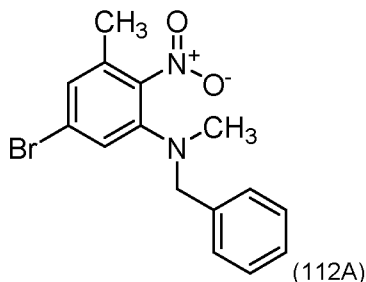
EJEMPLO 112

4-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) bencenosulfonamida



(112)

Paso A. Intermediario 113A. Preparación de N-bencil-5-bromo-N,3-dimetil-2-nitroanilina

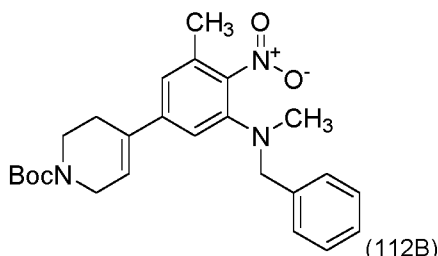


(112A)

A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitrobenzoceno (2,0 g, 8,6 mmol), K₂CO₃ (7,1 g, 51 mmol), DMF (15 ml), seguido de N-metil-1-fenilometanamina (5,5 ml, 43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C bajo N₂. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2x75 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones puras

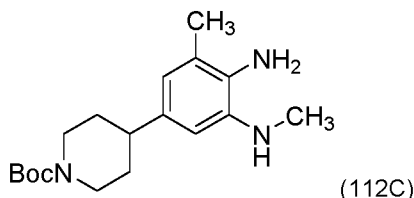
se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (2,8 g, 8,4 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,37-7,31 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,15 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,68-2,62 (m, 3H), 2,32-2,24 (m, 3H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 336,9; Tiempo de Retención: 2,519 min.

5 Paso B. Intermediario 112B. Preparación de 4-(3-(bencil(metil)amino)-5-metil-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



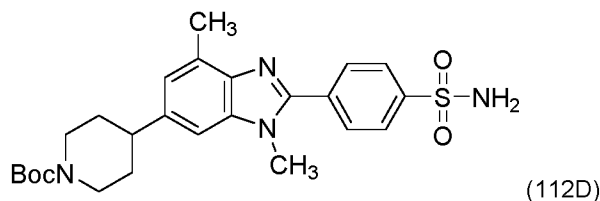
10 A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 112A (3,1 g, 9,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,4 g, 11 mmol), 1,4-dioxano (40 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (6,8 g, 32 mmol) disuelto en agua (8 ml). El recipiente se enjuagó con N₂, se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo DCM (0,37 g, 0,46 mmol), el recipiente se enjuagó de nuevo y se agitó a 85 °C bajo N₂.
 15 Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = Hex, B = EtOAc; 30 minutos grad.; 0 % B a 100 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones puras se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (3,8 g, 8,7 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,32-7,28 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,20-6,07 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,55-2,46 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 438,2; Tiempo de Retención: 2,722 min.

25 Paso C. Intermediario 112C. Preparación de 4-(4-amino-3-metil-5-(metilamino)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



30 A un recipiente a presión de 250 ml se agregó el Intermediario 112B (4,0 g, 9,1 mmol), MeOH (50 ml), y Pd-C (5 % de peso, fresco) (2,0 g, 0,91 mmol). El recipiente se evacuó y se purgó con N₂ (3x) y se agitó bajo H₂ a 50 psi. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (2,9 g, 9,0 mmol, 99 % de rendimiento) como un semisólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 6,43-6,43 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,47-1,36 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 264,0 (-tBu); Tiempo de Retención: 1,464 min.

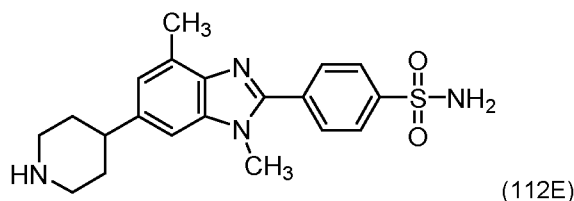
Paso D. Intermediario 112D. Preparación de 4-(1,4-dimetil-2-(4-sulfamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



40 A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 112C (0,3 g, 0,94 mmol) y NMP (15 ml). A esta mezcla se le añadió metabisulfito de sodio (0,27 g, 1,4 mmol), seguido de 4-formilbencenosulfonamida (0,19 g, 1,0 mmol). El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (250 ml), y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a

MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de cartucho de gel de sílice; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 15 %B; Velocidad de Flujo = 80 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (0,44 g, 0,91 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,14-8,09 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 485,2; Tiempo de Retención: 1,444 min.

Paso E. Intermediario 112E. Preparación de clorhidrato de 4-(1,4-dimetil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)bencenosulfonamida



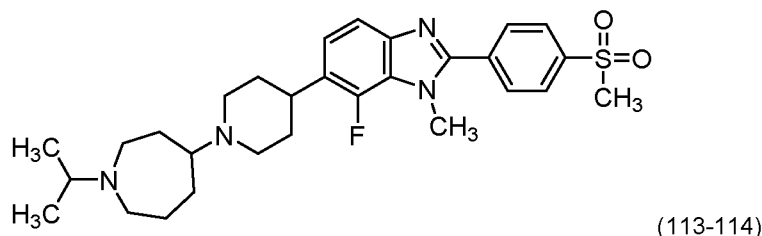
A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 112D (0,44 g, 0,91 mmol), MeOH (10 ml), y 4 M de HCl en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x). El producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (0,38 g, 0, mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 385,1; Tiempo de Retención: 0,751 min.

Paso F. Ejemplo 112

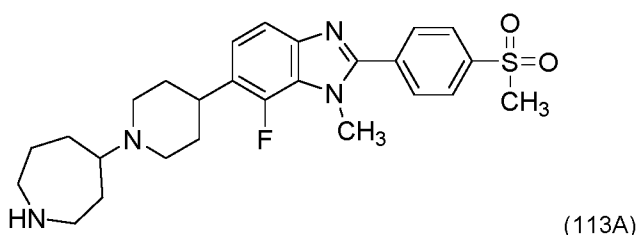
A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 112E (100 mg, 0,24 mmol), 1-isopropilopiperidin-4-ona (170 mg, 1,2 mmol), AcOH (15 µl, 0,26 mmol), sulfato de magnesio (580 mg, 4,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (40 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH (sat. con NaCl sólido) (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (10 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base para producir el compuesto base (51 mg, 0,10 mmol, 42 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06-7,96 (m, 4H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,92 (br s, 5H), 1,82 (br s, 6H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,00 (d, J=6,4 Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 510,30; Tiempo de Retención: 0,86 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 510,20; Tiempo de Retención: 1,13 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 130.

EJEMPLOS 113 y 114

7-fluoro-6-(1-(1-isopropilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 113A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(azepan-4-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 114A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 109A, sustituyendo el Intermediario 102A (1,4 g, 3,3 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (1,6 g, 2,9 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 485,2; Tiempo de Retención: 0,887 min.

Paso B. Ejemplos 113 y 114

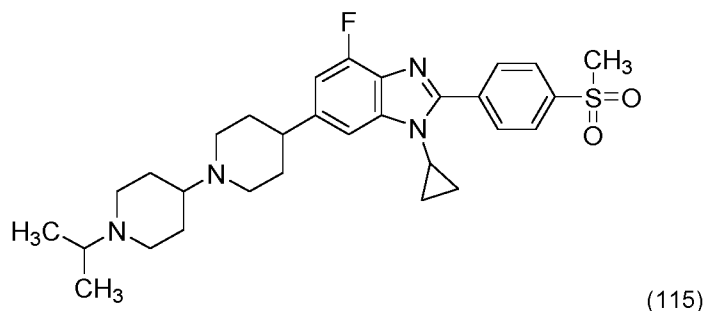
Los ejemplos 113 y 114 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 108 y 109 (Paso B), usando el Intermediario 113A (150 mg, 0,27 mmol) como material de partida. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 1). La mezcla racémica resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase Móvil: 62 % CO₂/38 % IPA c/0,3 %DEA/0,2 %FA; Condiciones de Flujo: 100 ml/min.; Longitud de onda del Detector: 220 nm; Detalles de la Inyección: 400 µl, 30 mg disueltos en 2 ml IPA-0,3 %DEA/0,2 %FA. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 113 (4,2 mg, 0,0080 mmol, 3 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} enantiómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15-8,05 (m, 4H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,00 (br s, 7H), 2,48-2,32 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,81 (br d, J=1,4 Hz, 10H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,20; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,10; Tiempo de Retención: 1,24 min. Analítico quiral (Método SFC 5): Pureza: >99 %; Tiempo de Retención: 15,2 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 32.

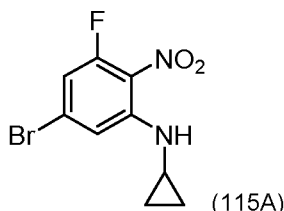
El ejemplo 114 (5,8 mg, 0,011 mmol, 4 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} enantiómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41-8,02 (m, 4H), 7,70-7,44 (m, 1H), 7,35-7,07 (m, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,05-2,72 (m, 3H), 2,57-2,39 (m, 12H), 1,99-1,44 (m, 6H), 1,40-0,77 (m, 8H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 527,20; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 527,30; Tiempo de Retención: 1,13 min. Analítico quiral (Método SFC 5): Pureza: >95 %; Tiempo de Retención: 17,13 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 13.

EJEMPLO 115

1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



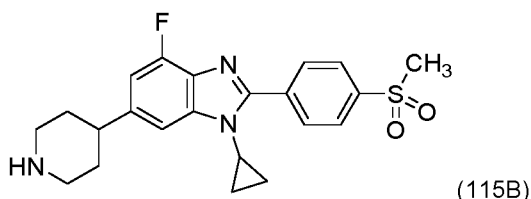
Paso A. Intermediario 115A. Preparación de 5-bromo-N-ciclopropil-3-fluoro-2-nitroanilina



El Intermediario 115A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 105A, comenzando con 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (8,0 g, 34 mmol), y sustituyendo ciclopropanamina (1,9 g, 34 mmol) donde corresponda, para producir el compuesto base (9,4 g, 34 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,35-7,27 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,63 (dt, J=3,4, 1,4 Hz, 2H). LC/MS Analítico (Método): Masa Observada: 276,7; Tiempo de Retención: 2,173 min.

Paso B. Intermediario 115B. Preparación de clorhidrato de 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(piperidin-

4-il)-1H-benzo[d]imidazol



(115B)

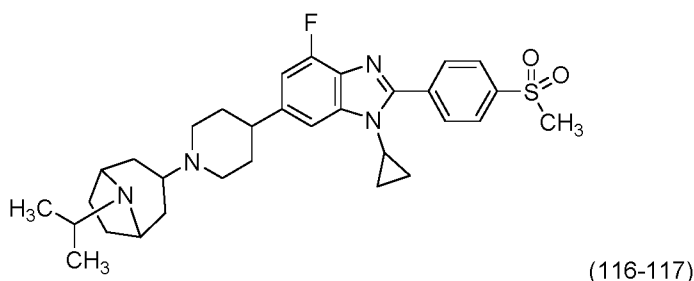
5 El Intermediario 115B fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos B-E), usando el Intermediario 115A (3,6 g, 13 mmol) como material de partida para producir el compuesto base (2,2 g, 4,9 mmol, 38 % de rendimiento en 4 pasos) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,35-8,29 (m, 4H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 0,92-0,82 (m, 2H).
10 LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 414.1; Tiempo de Retención: 1.009 min.

Paso C. Ejemplo 115

El ejemplo 115 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 88 (Paso F), usando el Intermediario 115B (75 mg, 0,17 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 2) para producir el compuesto base (33 mg, 0,043 mmol, 25 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,65-3,37 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,06 (br s, 3H), 2,59-2,48 (m, 8H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,21-1,92 (m, 6H), 1,27 (br d, J=6,7 Hz, 6H), 1,16 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 0,67 (br s, 2H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,28 min. TLR9 CI₅₀ (nM) = 24.

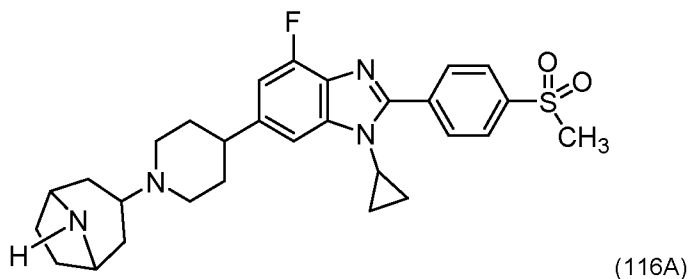
Ejemplos 116 y 117

25 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



(116-117)

30 Paso A. Intermediario 116A. Preparación de diclorhidrato de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzod[*h*]imidazol



(116A)

35 El Intermediario 116A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 115B (0,68 g, 1,5 mmol) donde corresponda para producir el compuesto base (0,90 g, 1,5 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-_d₄) δ 8,36-8,27 (m, 4H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,40-2,04 (m, 14H),
40 1,98-1,30 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 523,1; Tiempo de Retención: 0,966 min.

Paso B. Ejemplos 116 y 117

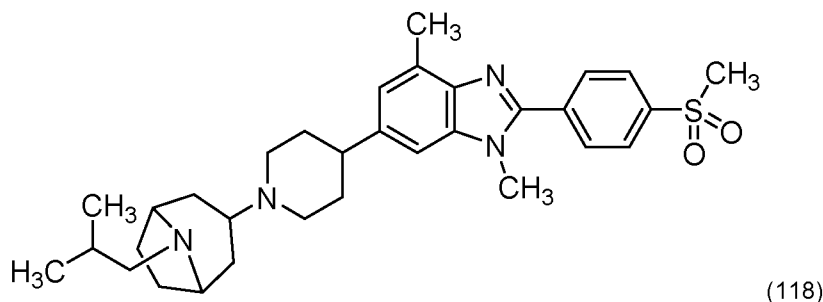
Los ejemplos 116 y 117 se sintetizaron de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación de los ejemplos 17 y 18 (Paso B), usando el Intermediario 116A (180 mg, 0,30 mmol) como material de partida. La mezcla isomérica bruta se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase Móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase Móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una reserva de 0 minutos en 3 % B, 3-48 % B durante 20 minutos, luego una reserva de 0 minutos en 100 % B; Velocidad de Flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones correspondientes a los respectivos productos deseados se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El ejemplo 116 (53 mg, 0,094 mmol, 31 % de rendimiento) fue aislado como el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33-8,24 (m, 2H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,18 (br s, 2H), 1,90-1,76 (m, 7H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,54 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,16 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 1,02 (d, J=5,8 Hz, 6H), 0,65 (br s, 2H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 565,60; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 95,8 %; Masa Observada: 565,40; Tiempo de Retención: 1,31 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 51.

El ejemplo 117 (26 mg, 0,046 mmol, 15 % de rendimiento) fue aislado como el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34-8,22 (m, 2H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,93-3,77 (m, 1H), 3,66-3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20-2,91 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 1H), 2,33-1,90 (m, 10H), 1,32 (br s, 6H), 1,15 (br d, J=6,1 Hz, 3H), 0,66 (br s, 2H) (tres protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,8 %; Masa Observada: 565,30; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 96,2 %; Masa Observada: 565,30; Tiempo de Retención: 1,53 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 71.

EJEMPLO 118

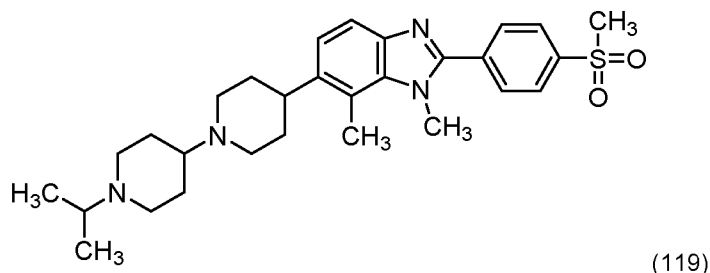
6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



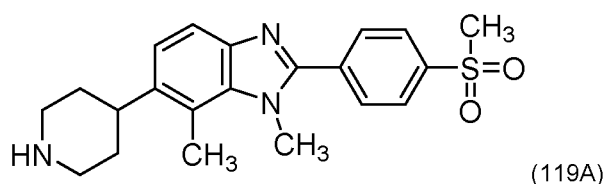
A una solución de NaBH₃CN (50 mg, 0,78 mmol) en METANOL (2 ml) se añadió una solución de ZnCl₂ (0,5 M en THF) (0,13 ml, 0,26 mmol), Intermediario 22C (forma de amina libre) (100 mg, 0,26 mmol) y 8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (140 mg, 0,78 mmol) en secuencia. La suspensión resultante se agitó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (27 mg, 0,048 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16-8,04 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 3H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 5H), 2,24-2,04 (m, 4H), 1,87-1,44 (m, 13H), 0,87 (d, J=5,4 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,5 %; Masa Observada: 549,4; Tiempo de Retención: 2,368 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 120.

EJEMPLO 119

6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,7-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 119A. Preparación de 1,7-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



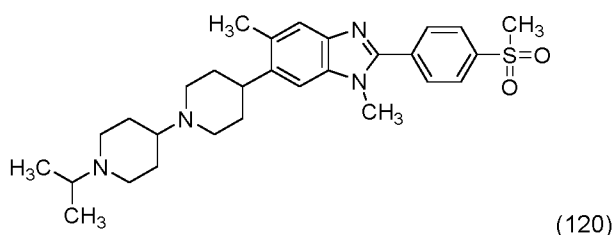
5 El Intermediario 119A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos A-E), usando 1-bromo-3-fluoro-2-metil-4-nitro-benceno como material de partida. LC/MS Analítico (Método 7): Masa Observada: 384,1; Tiempo de Retención: 0,613 min.

Paso B. Ejemplo 119

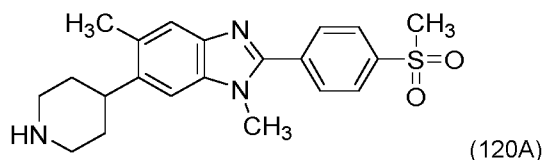
10 A una solución de ZnCl_2 (solución de 2 M en THF) (0,1 ml) en METANOL (2 ml) se añadió NaBH_3CN (50 mg, 0,78 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 min., luego se añadió el Intermediario 119A (60 mg, 0,16 mmol) y 1-isopropilopiperidin-4-ona (110,5 mg, 0,78 mmol). Después de agitar la mezcla a 60 °C por 2 h, El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (22 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,12 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,19-3,00 (m, 7H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 2H), 2,01-1,77 (m, 8H), 1,13 (s, 6H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 509,2; Tiempo de Retención: 0,562 min. TLR9 Cl_{50} (nM) = 1100.

EJEMPLO 120

20 6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,5-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



25 Paso A. Intermediario 119A. Preparación de 1,5-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



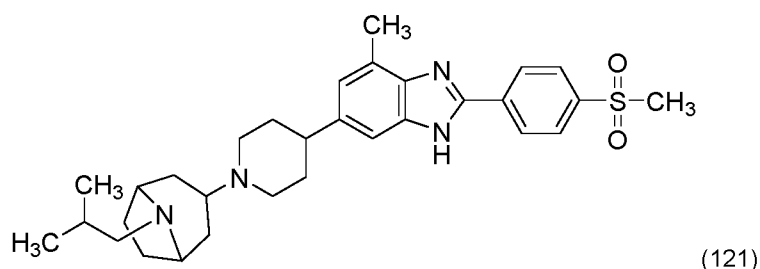
30 El Intermediario 120A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 88E (Pasos A-E), usando 1-bromo-5-fluoro-2-metil-4-nitro-benceno como material de partida. LC/MS Analítico (Método 7): Masa Observada: 384,2; Tiempo de Retención: 0,584 min.

Paso B. Ejemplo 120

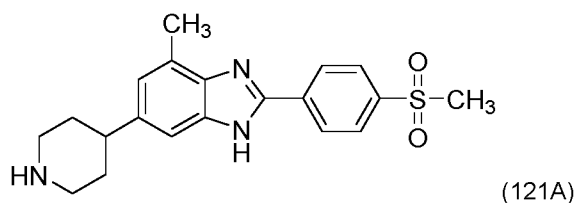
35 El ejemplo 120 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 119, usando el Intermediario 120A (100 mg, 0,26 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (51 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15-8,05 (m, 4H), 7,49 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,00 (dd, J = 10,7, 3,6 Hz, 2H), 2,82 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 2H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 3H), 2,08 (t, J = 11,5, 2,2 Hz, 2H), 1,85-1,71 (m, 6H), 1,51-1,35 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 509,2; Tiempo de Retención: 0,57 min. TLR9 Cl_{50} (nM) = 180.

EJEMPLO 121

45 6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 121A. Preparación de 4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



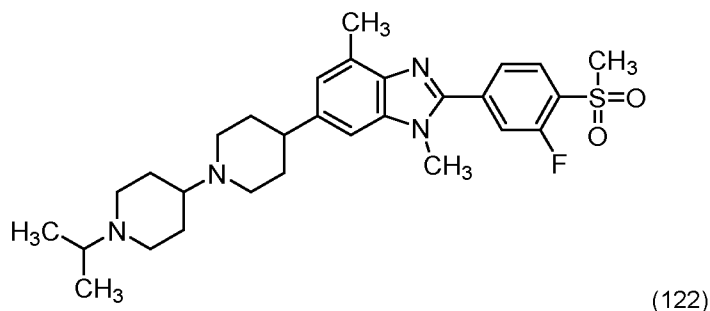
El Intermediario 121A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 11D (Pasos A-E), sustituyendo 4-metilsulfonilbenzaldehído donde corresponda. LC/MS Analítico (Método 8): Masa Observada: 370,1; Tiempo de Retención: 0,873 min.

Paso B. Ejemplo 121

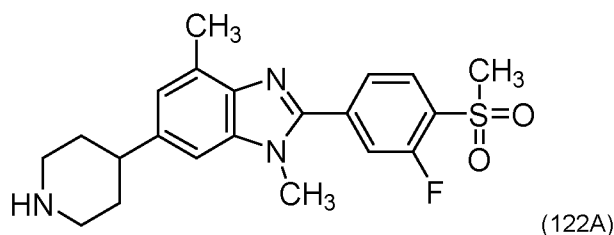
El ejemplo 121 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 118, usando el Intermediario 121A (100 mg, 0,27 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (65 mg, 0,11 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,37 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 5H), 2,72-2,60 (m, 5H), 2,33-2,24 (m, 4H), 2,04-1,69 (m, 11H), 1,68-1,61 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=5,4 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 535,2; Tiempo de Retención: 2,41 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 19.

EJEMPLO 122

2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 122A. Preparación de 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol



El Intermediario 122A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 112E (Paso D-E), sustituyendo 3-fluoro-4-(metilsulfonil)benzaldehído donde corresponda. LC/MS

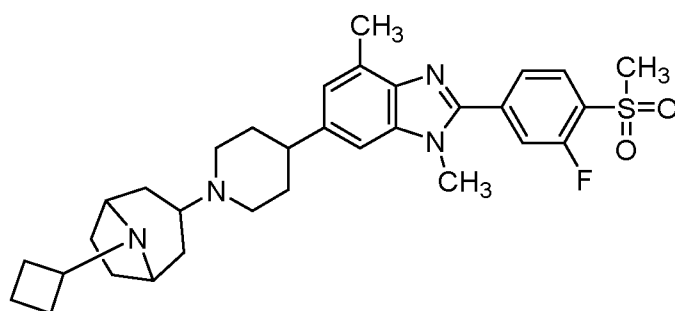
Análítico (Método 7): Masa Observada: 402,2; Tiempo de Retención: 0,442 min.

Paso B. Ejemplo 122

- 5 El ejemplo 121 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 119, usando el Intermediario 122A (100 mg, 0,25 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (19 mg, 0,036, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,19-8,11 (m, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,24-3,12 (m, 4H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,54-2,38 (m, 5H), 2,06-1,83 (m, 6H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 527,1; Tiempo de Retención: 1,387 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 140.

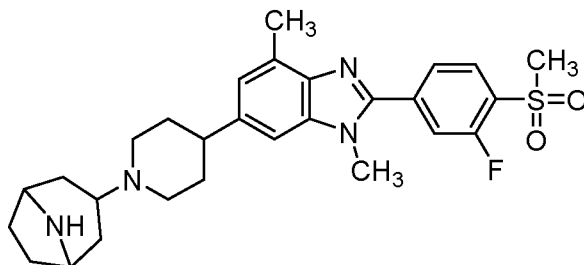
Ejemplos 123 y 124

- 15 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



(123-124)

- 20 Paso A. Intermediario 123A. Preparación de 6-(1-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol



(123A)

- 25 El Intermediario 123A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 84A, sustituyendo el Intermediario 122A para producir el compuesto base. LC/MS Analítico (Método 8): Masa Observada: 511,3; Tiempo de Retención: 0,590 min.

Paso B. Ejemplos 123 y 124

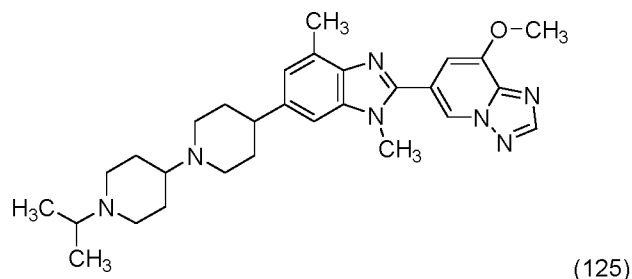
- 30 A una mezcla de Intermediario 123A (100 mg, 0,20 mmol) y ciclobutanona (100 mg, 1,4 mmol) en METANOL (5 ml) se añadió AcOH (0,20 ml, 3,5 mmol). Después de agitar 0,5 h, se añadió NaBH₃CN (150 mg, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo N₂. Después de 18 h, la mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base.

- 35 El ejemplo 123 (1,3 mg, 1 % de rendimiento) fue aislado como un sólido blanco y fue el 1^{er} isómero eluyente. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,03 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,34-3,20 (m, 4H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,05-1,53 (m, 20H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 92,7 %; Masa Observada: 565,3; Tiempo de Retención: 0,869 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 890.

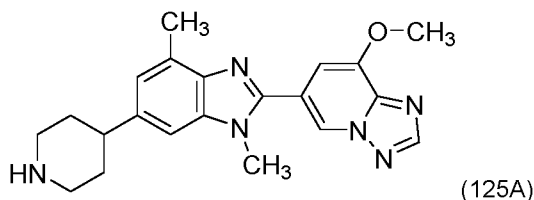
- 40 El ejemplo 124 (9,1 mg, 8 % de rendimiento) fue aislado como un sólido blanco y fue el 2^{do} isómero eluyente. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,03 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,20 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 6H), 1,77-1,54 (m, 10H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,2 %; Masa Observada: 565,3; Tiempo de Retención: 0,882 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 580.

EJEMPLO 125

6-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina



Paso A. Intermediario 125A. Preparación de 6-(1,4-dimetil-6-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina



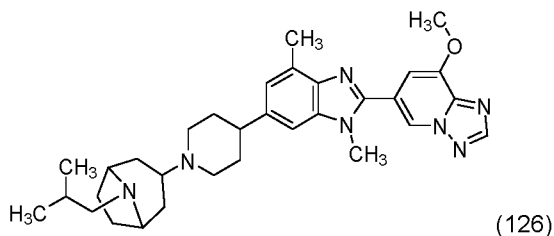
El Intermediario 124A fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del Intermediario 112E (Paso D-E), sustituyendo 8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-carbaldehído donde corresponda. LC/MS Analítico (Método 8): Masa Observada: 377,2; Tiempo de Retención: 0,485 min.

Paso B. Ejemplo 125

El ejemplo 125 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 119, usando el Intermediario 125A (60 mg, 0,16 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (35 mg, 0,069 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,87 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,22-3,12 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 502,1; Tiempo de Retención: 0,909 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 28.

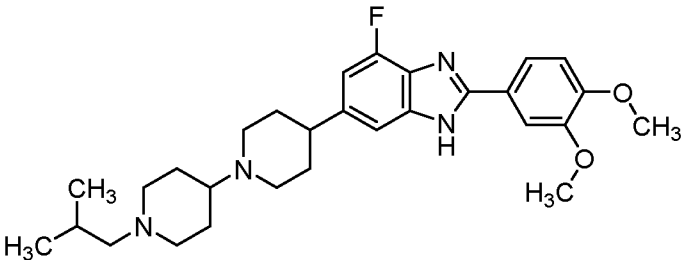
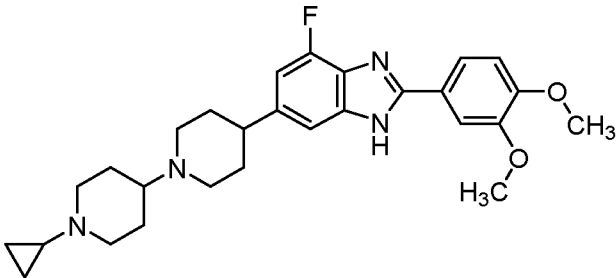
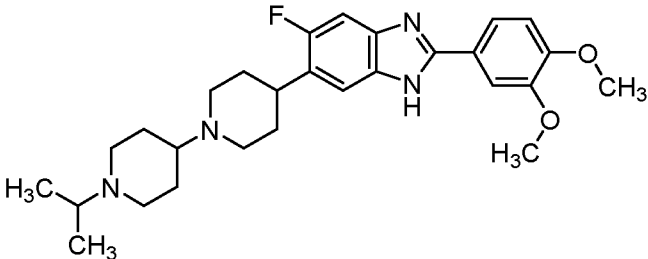
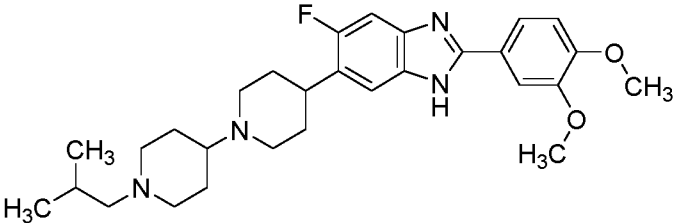
EJEMPLO 126

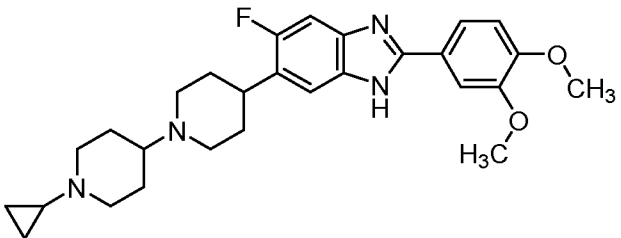
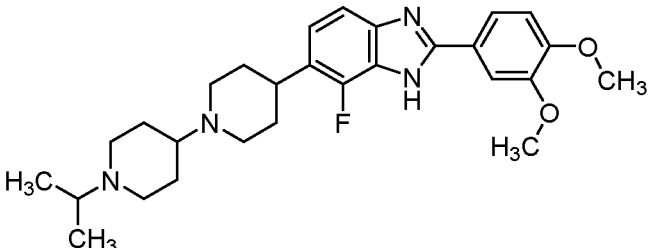
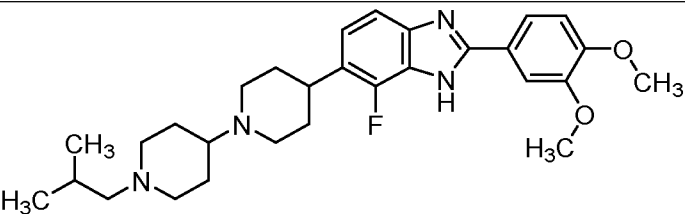
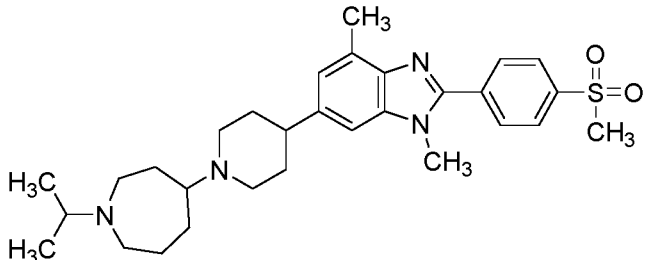
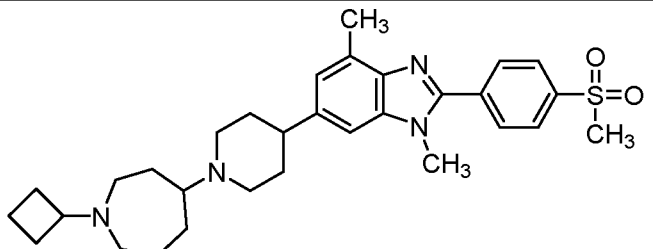
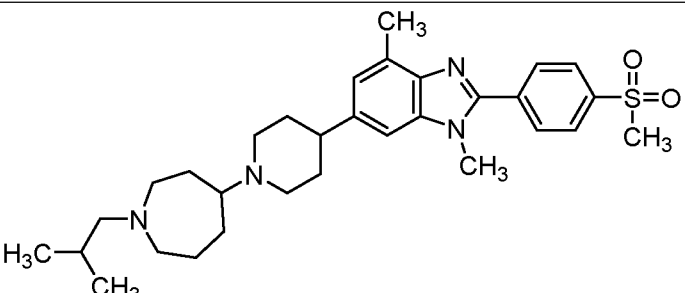
6-(6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina

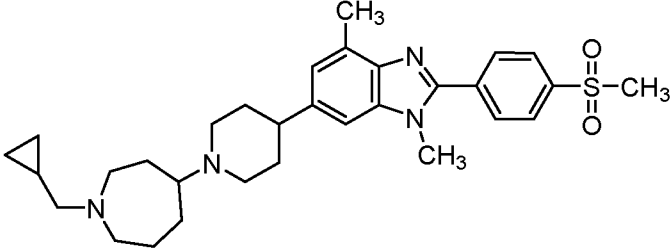
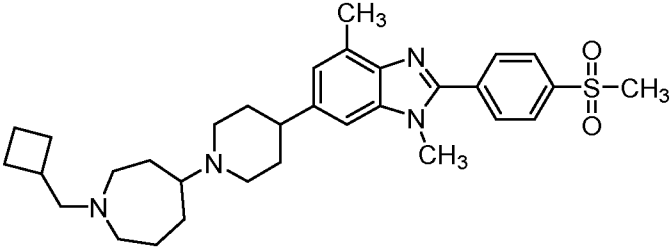
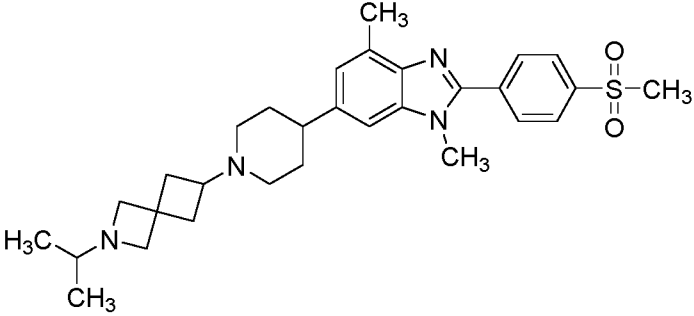
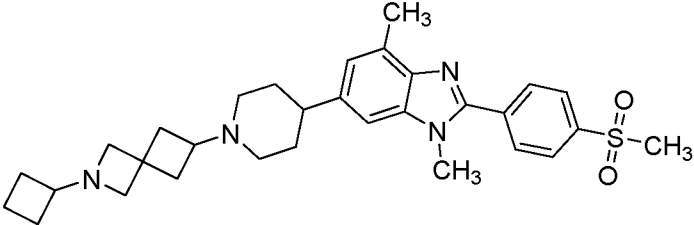
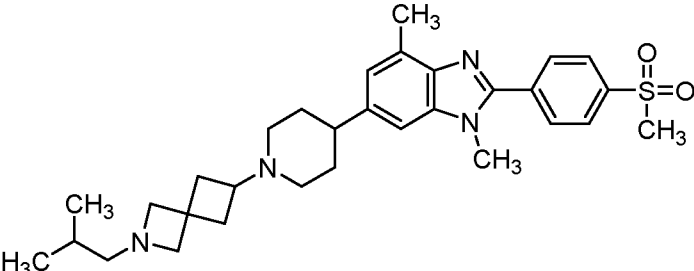
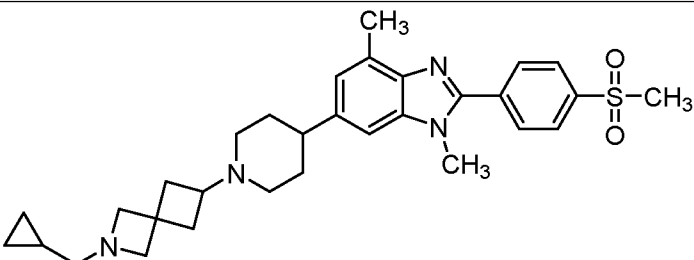


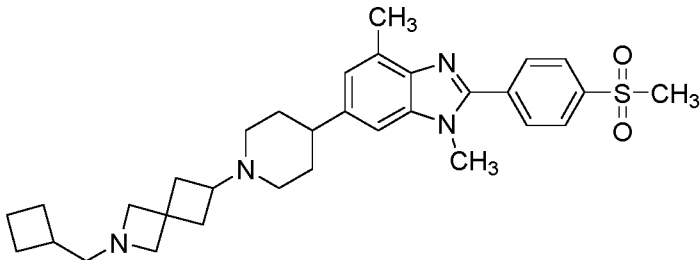
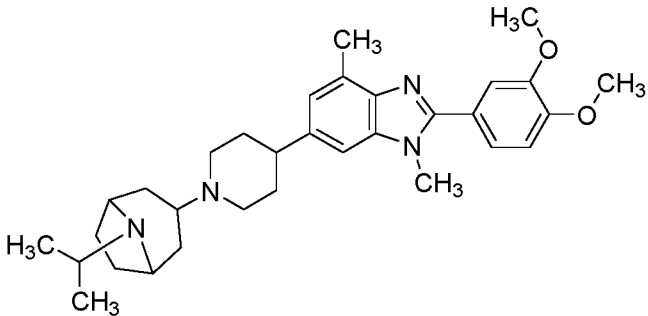
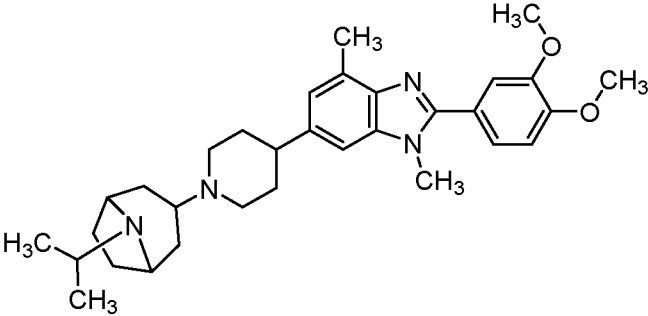
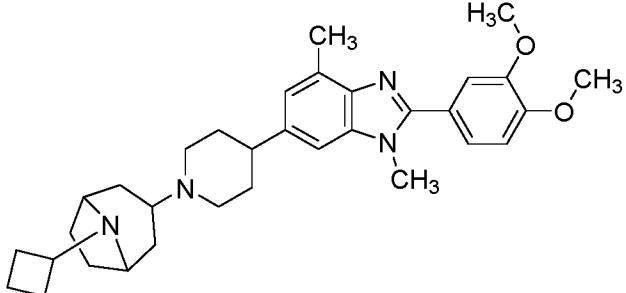
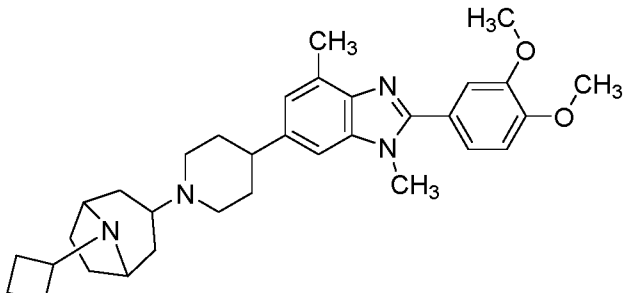
El ejemplo 126 fue sintetizado de conformidad con los procedimientos generales descritos para la preparación del ejemplo 118, usando el Intermediario 125A (80 mg, 0,21 mmol) como material de partida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 3) para producir el compuesto base (21 mg, 0,037 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 5H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,07-1,56 (m, 13H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 542,3; Tiempo de Retención: 0,596 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 590.

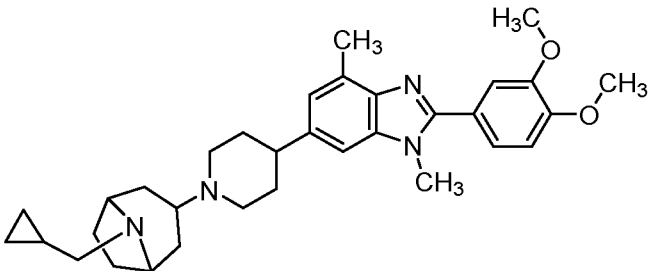
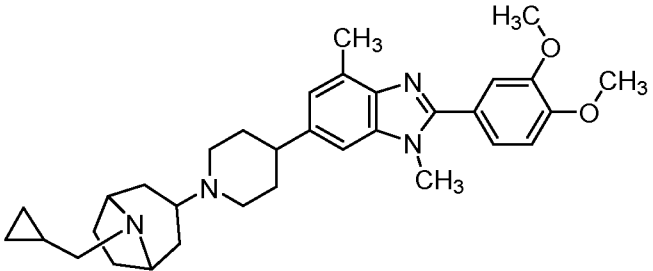
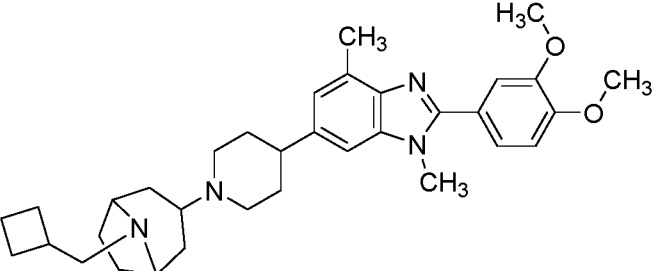
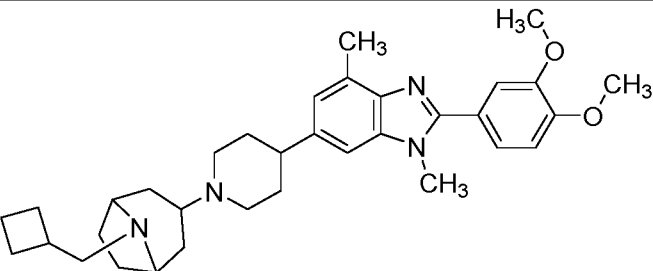
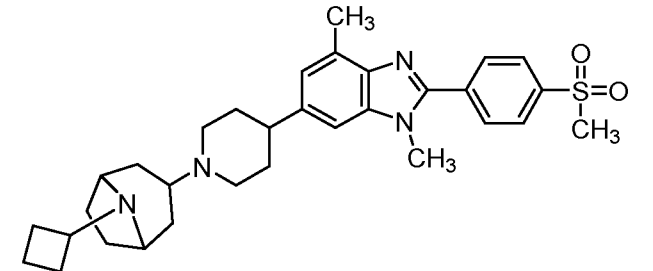
Los siguientes ejemplos se prepararon de conformidad con los métodos generales descritos en otra parte de este documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones adecuadas.

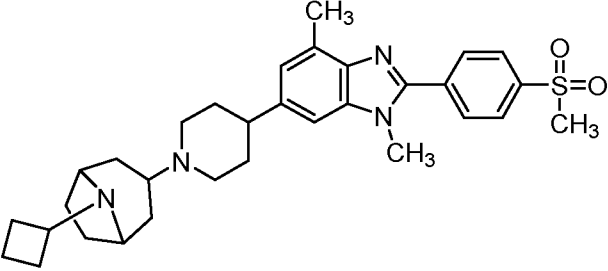
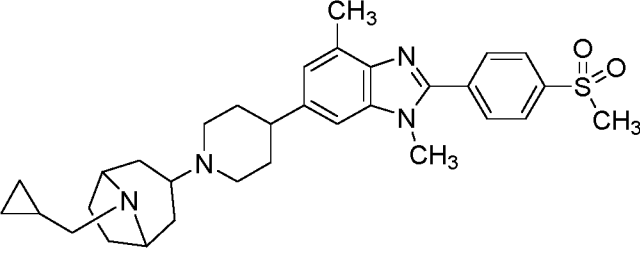
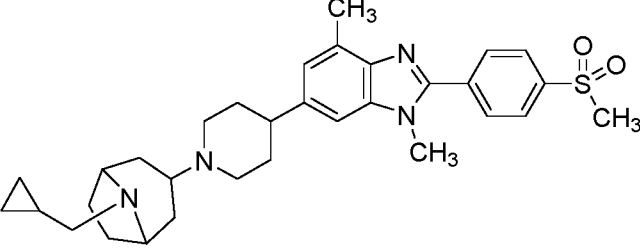
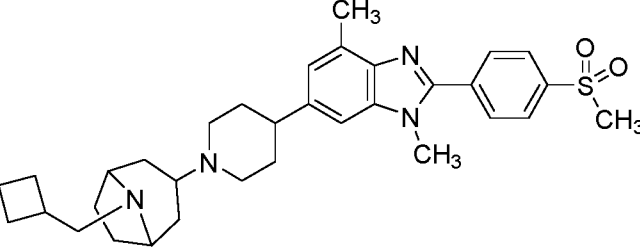
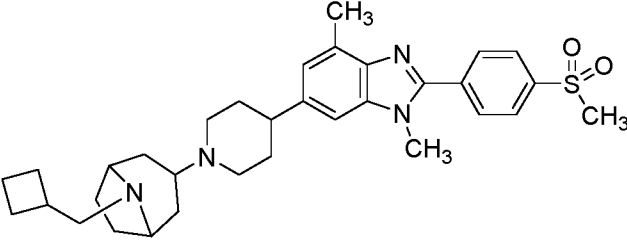
Ej. No.	Estructura	Método
127		Ej. 83
128		Ej. 83
129		Ej. 83
130		Ej. 83

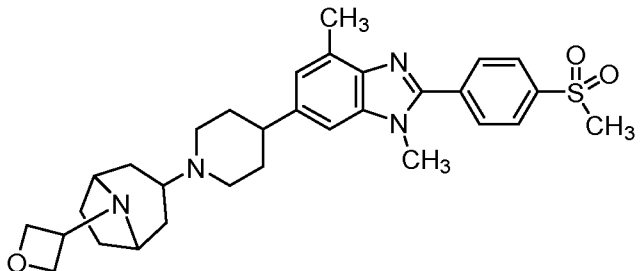
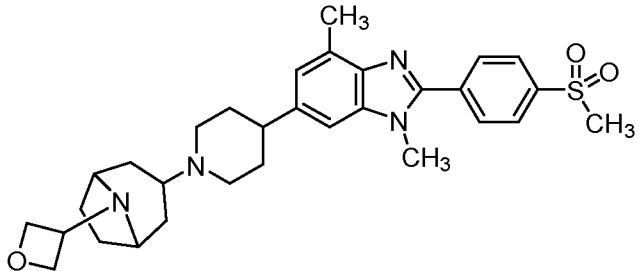
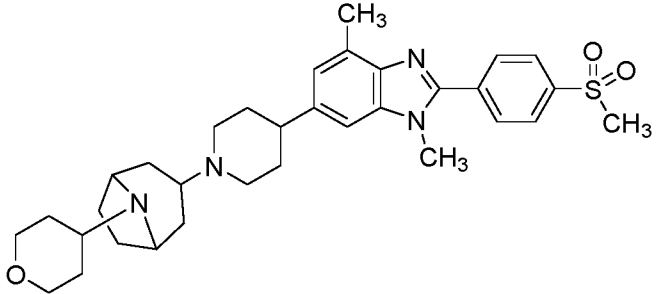
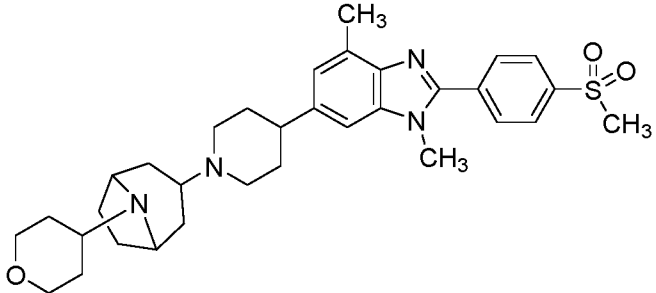
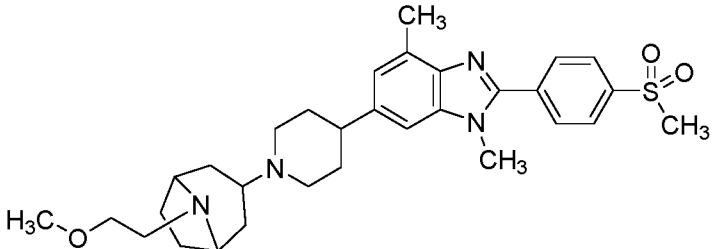
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
131		Ej. 83
132		Ej. 83
133		Ej. 83
134		Ej. 22
135		Ej. 22
136		Ej. 22

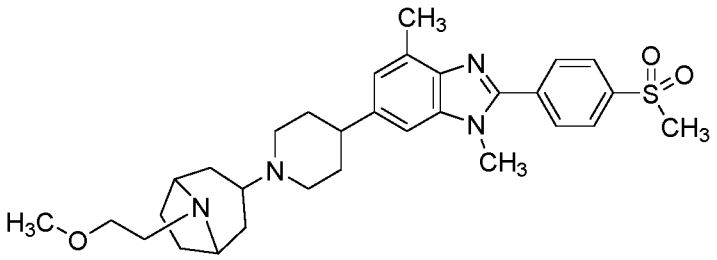
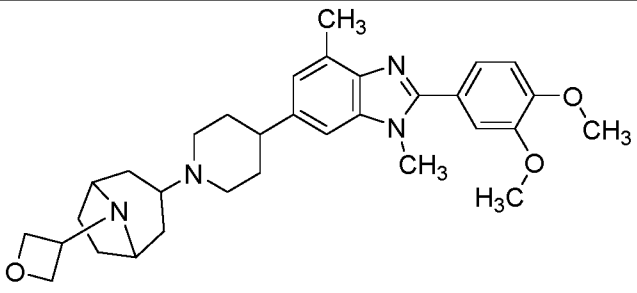
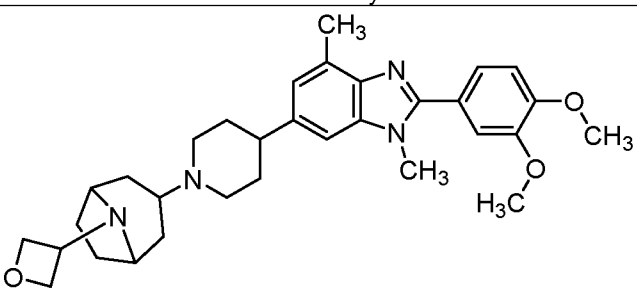
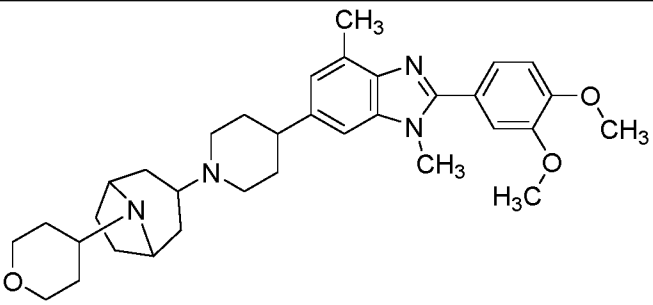
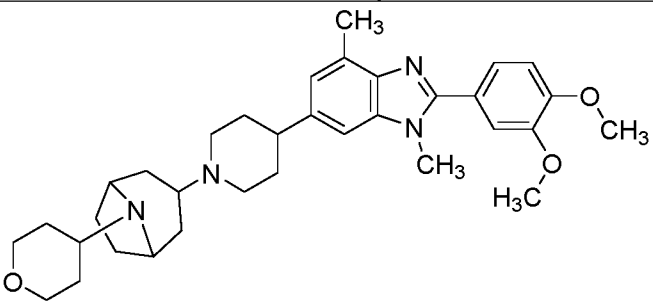
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
137		Ej. 22
138		Ej. 22
139		Ej. 22
140		Ej. 22
141		Ej. 22
142		Ej. 22

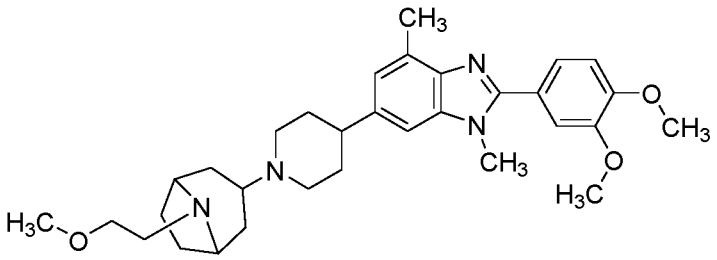
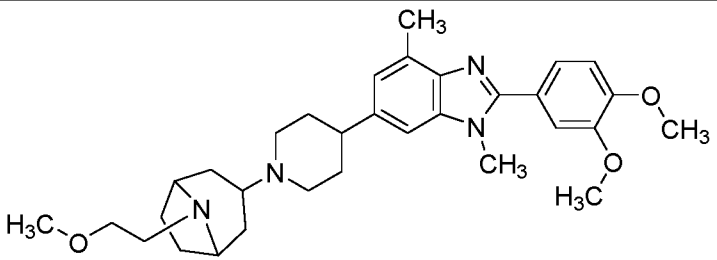
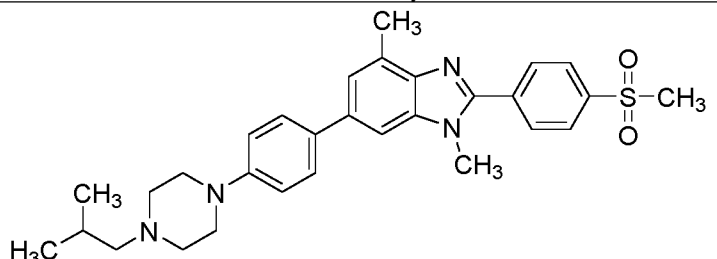
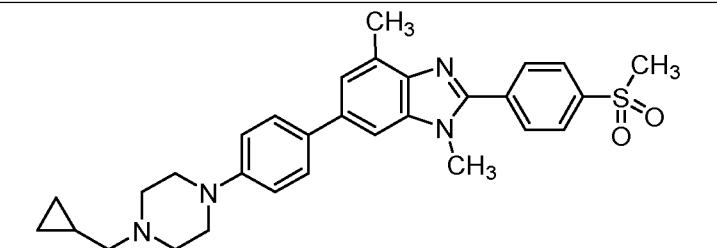
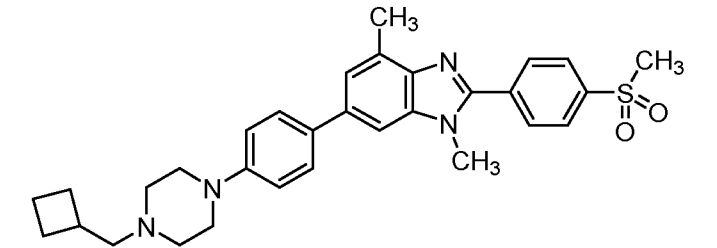
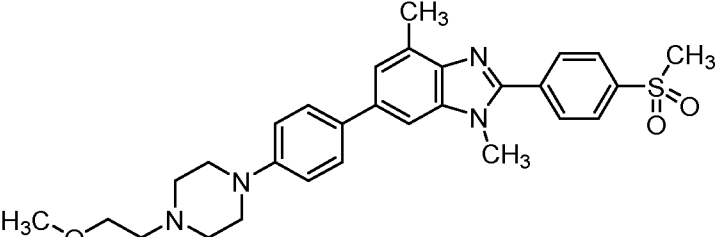
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
143		Ej. 22
144	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
145	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17
146	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
147	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
148	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
149	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17
150	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
151	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17
152	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 84

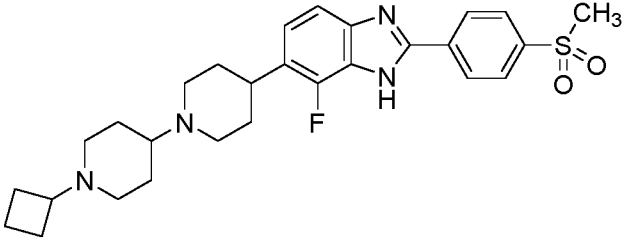
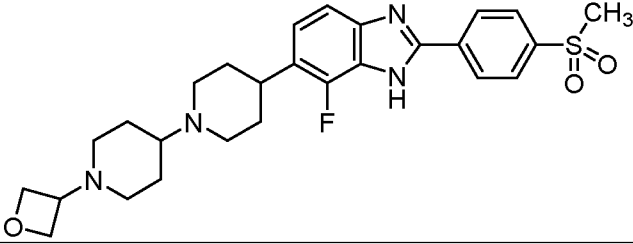
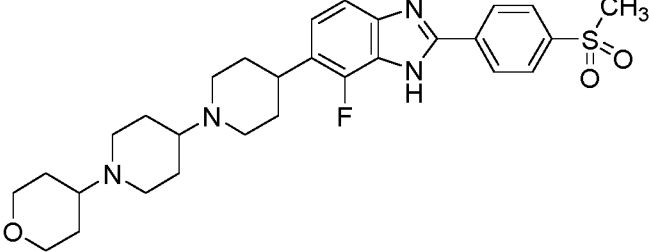
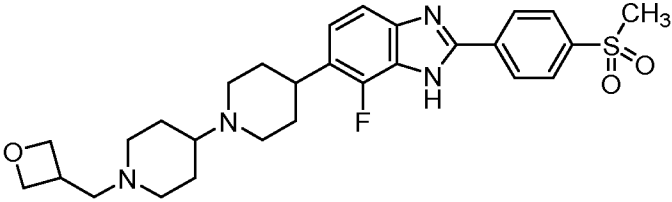
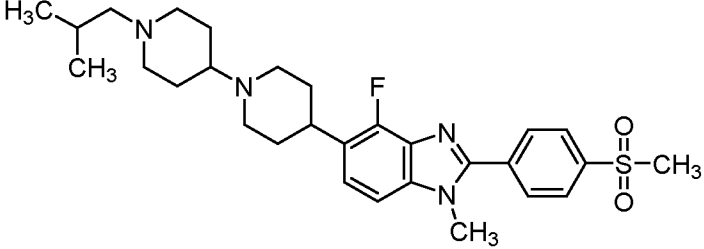
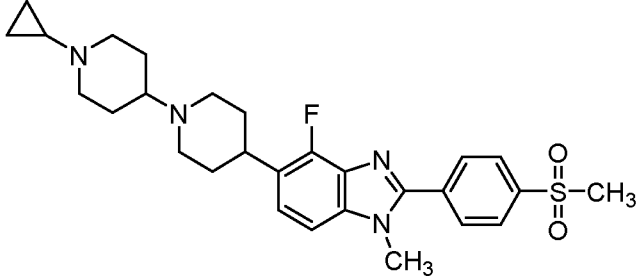
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
153	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 84
154	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 84
155	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 84
156	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 84
157	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 84

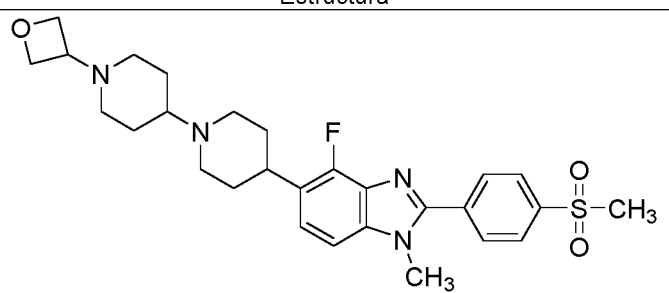
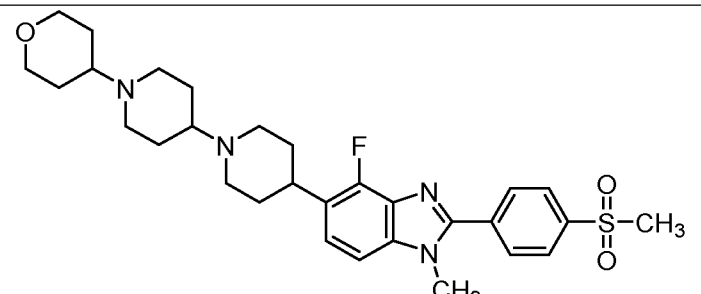
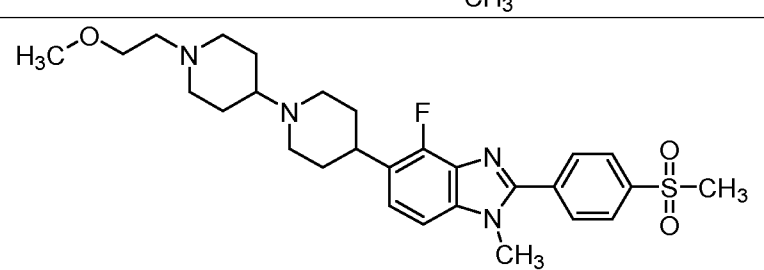
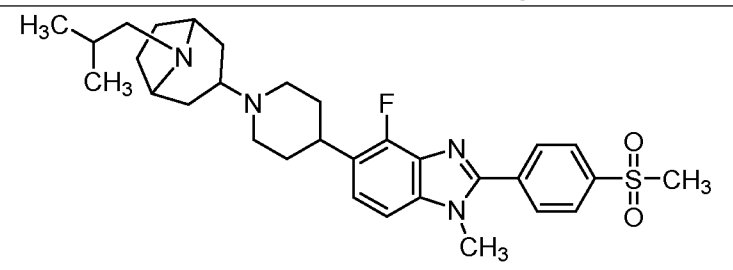
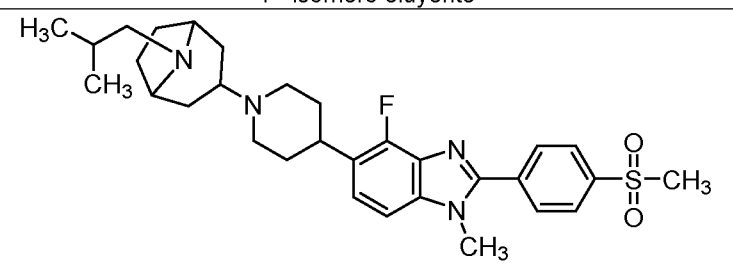
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
158	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 84
159	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 84
160	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 84
161	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 84
162	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 84

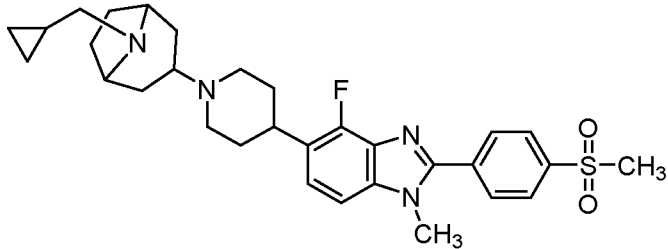
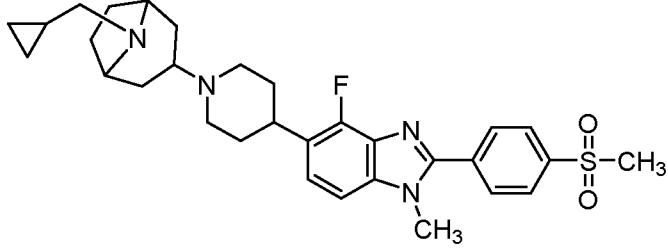
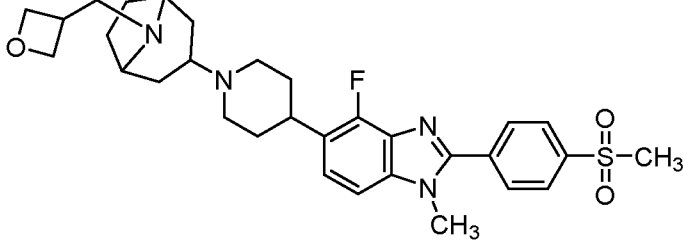
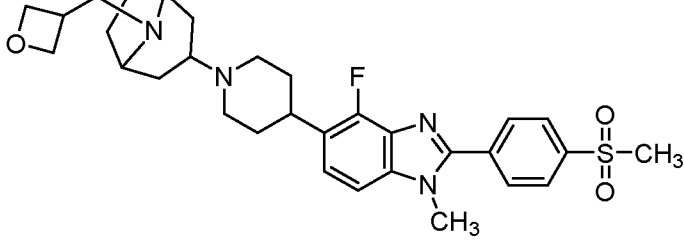
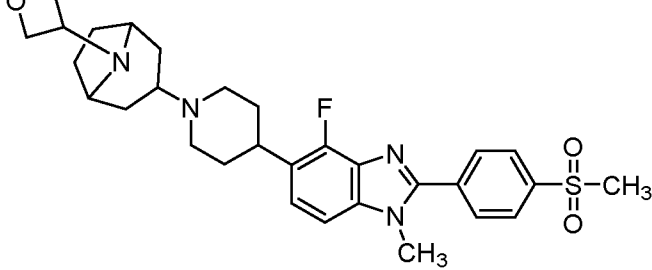
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
163	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 84
164	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
165	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17
166	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
167	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17

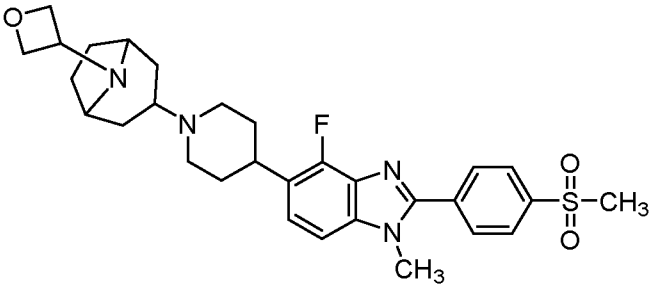
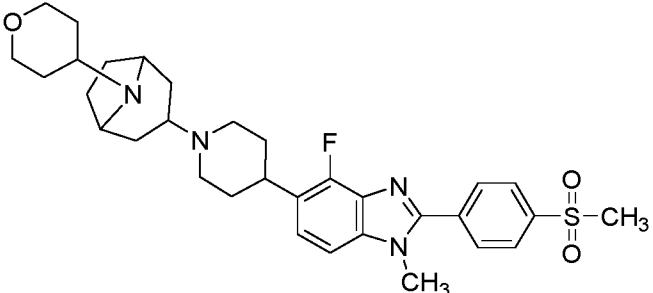
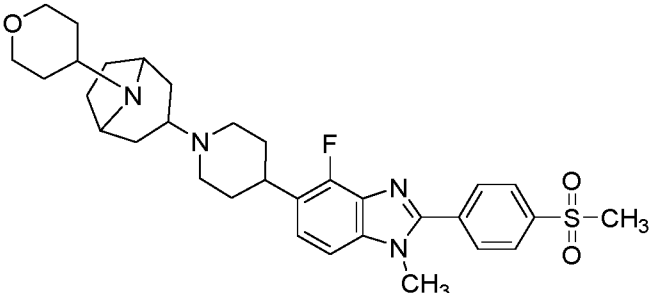
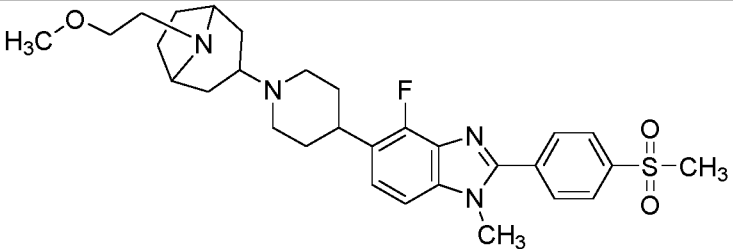
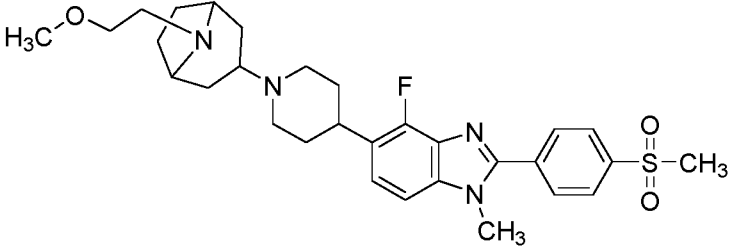
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
168	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 17
169	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 17
170		Ej. 86
171		Ej. 86
172		Ej. 86
173		Ej. 86

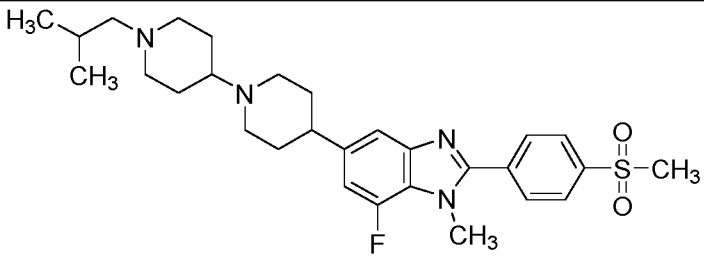
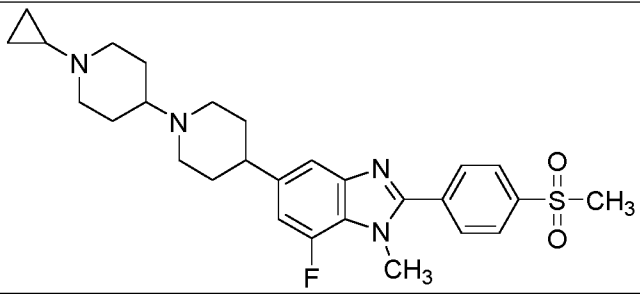
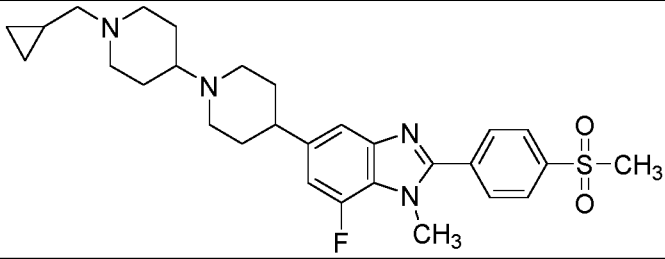
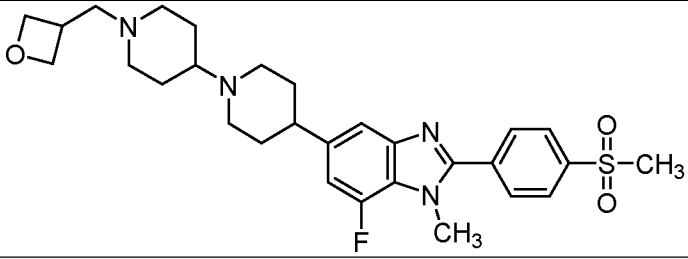
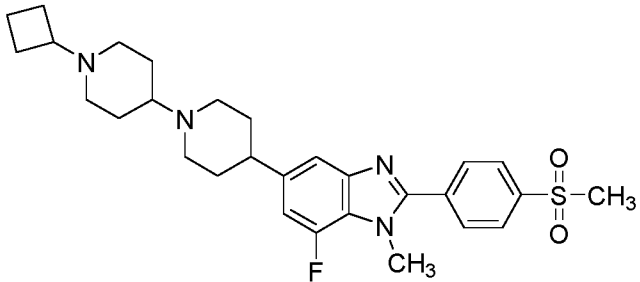
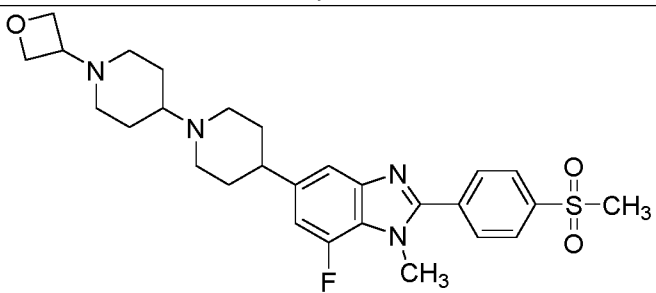
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
174		Ej. 86
175		Ej. 83
176		Ej. 86
177		Ej. 87
178		Ej. 87
179		Ej. 87

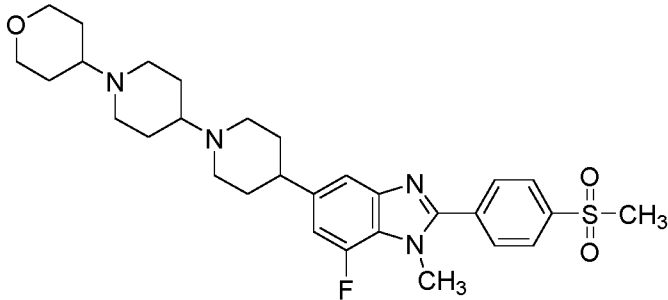
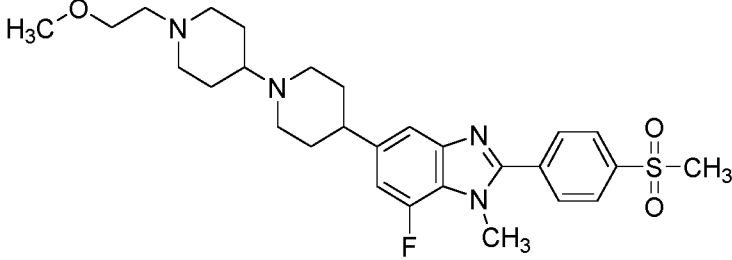
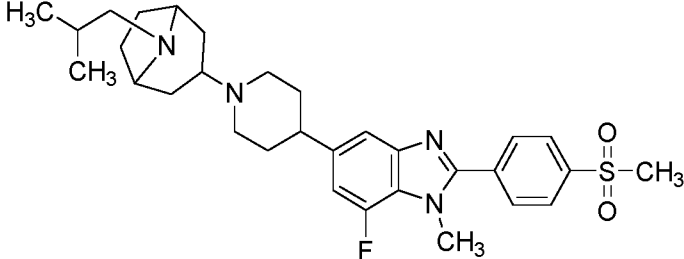
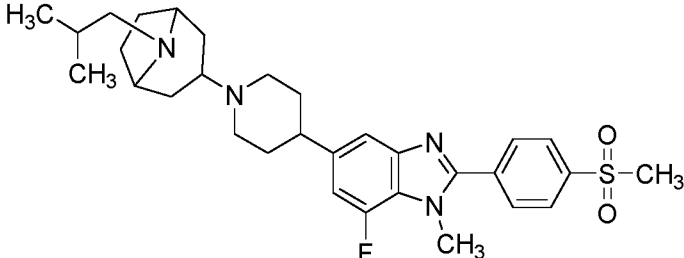
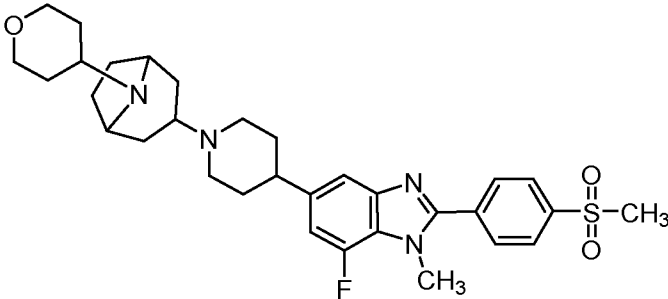
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
180		Ej. 87
181		Ej. 87
182		Ej. 87
183		Ej. 87
184		Ej. 88
185		Ej. 88

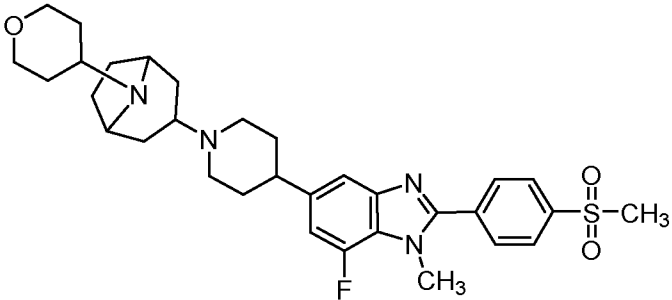
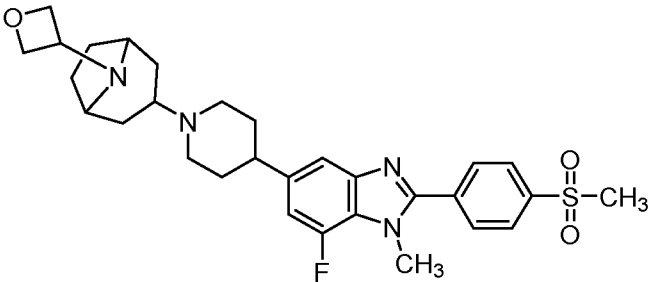
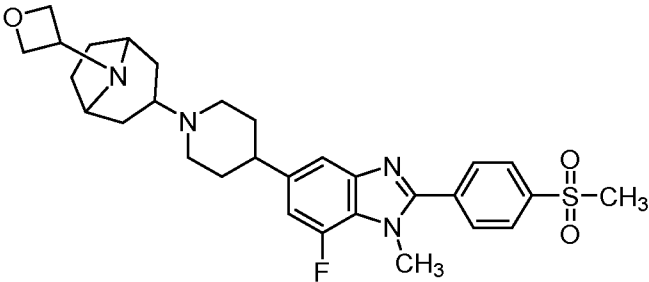
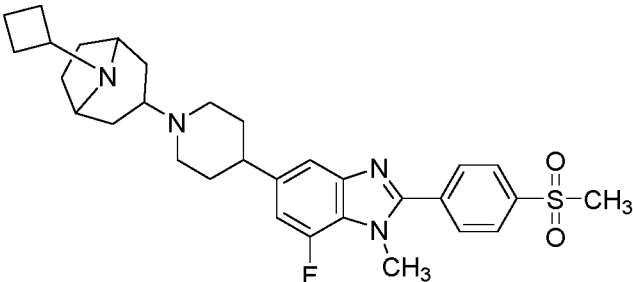
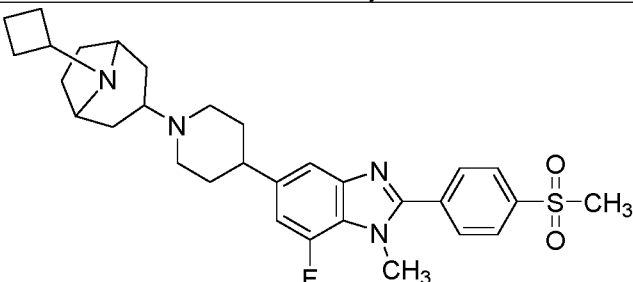
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
186		Ej. 88
187		Ej. 88
188		Ej. 88
189	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 89
190	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 89

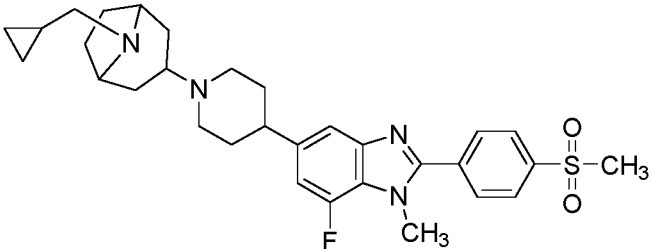
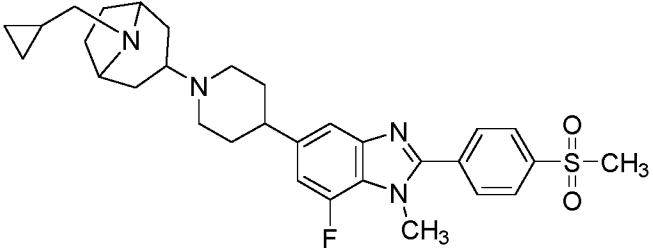
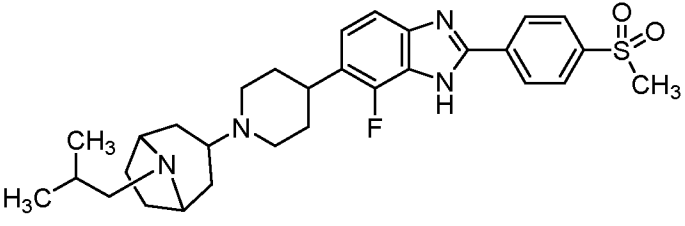
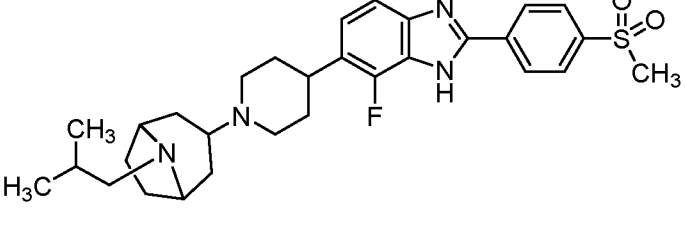
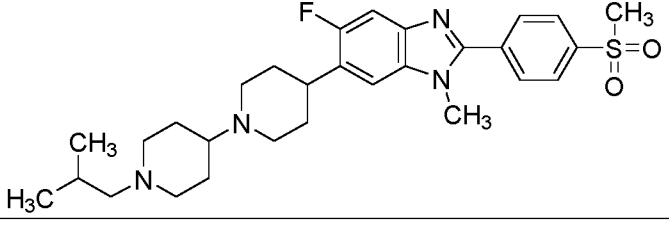
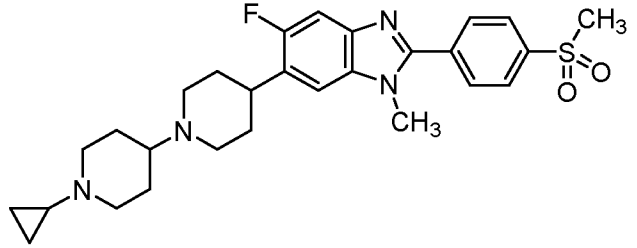
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
191	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 89
192	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 89
193	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 89
194	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 89
195	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 89

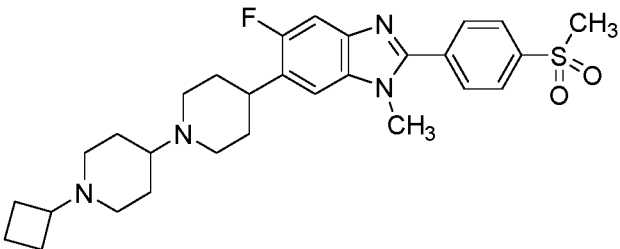
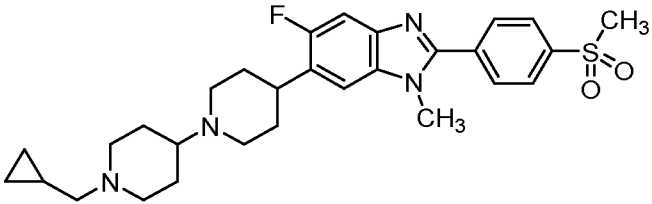
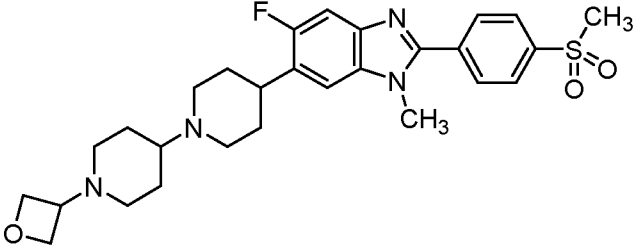
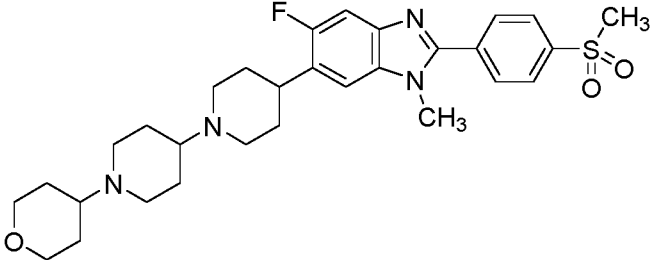
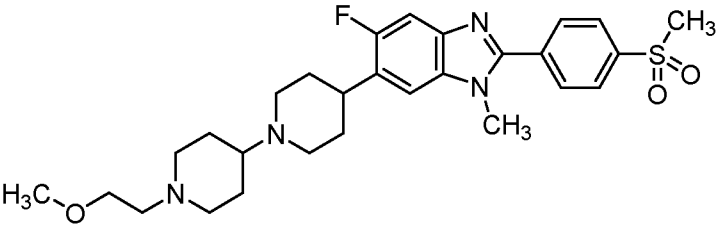
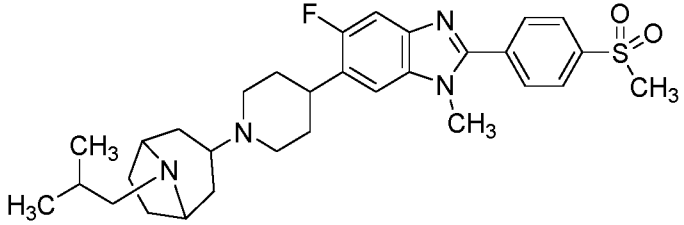
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
196	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 89
197	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 89
198	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 89
199	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 89
200	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 89

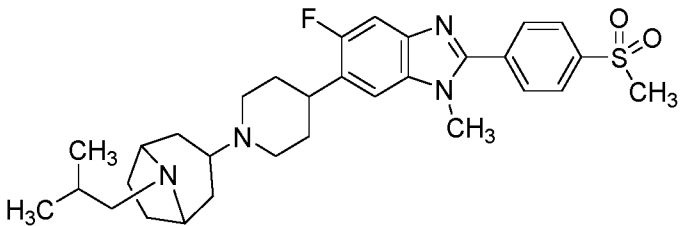
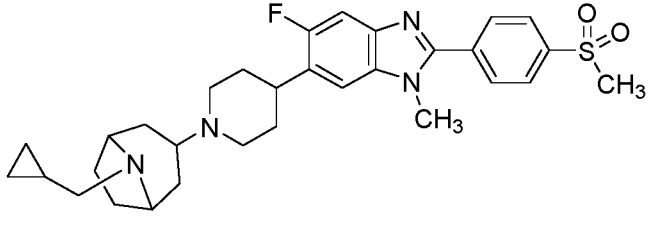
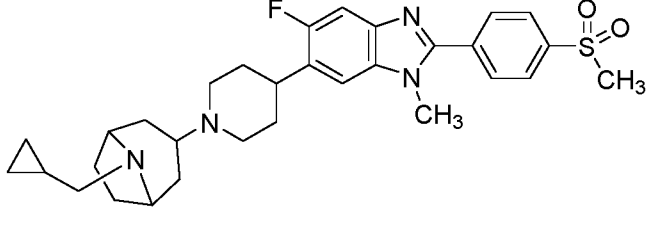
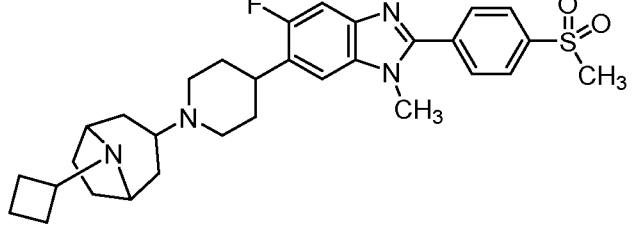
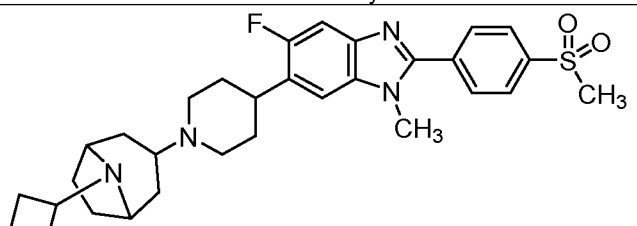
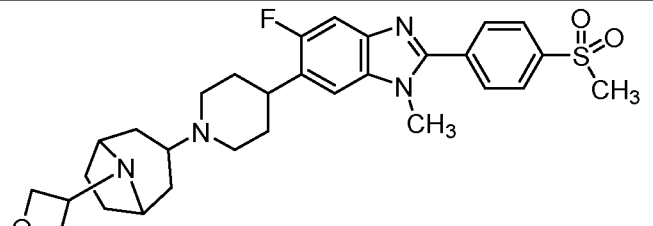
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
201		Ej. 91
202		Ej. 91
203		Ej. 91
204		Ej. 91
205		Ej. 91
206		Ej. 91

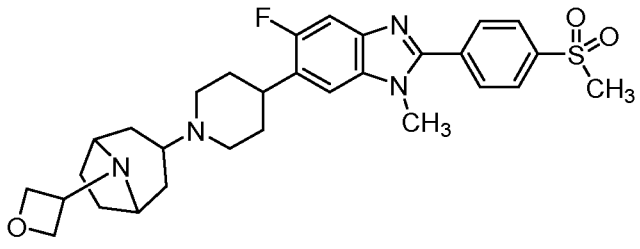
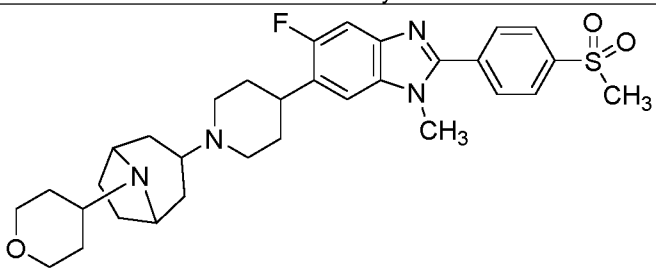
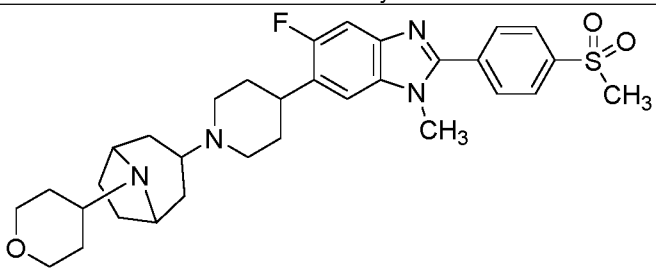
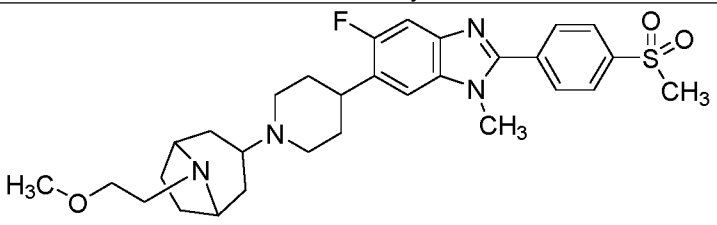
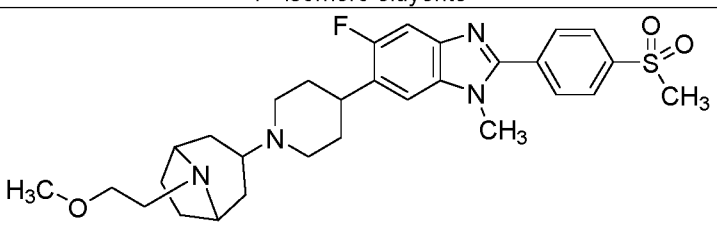
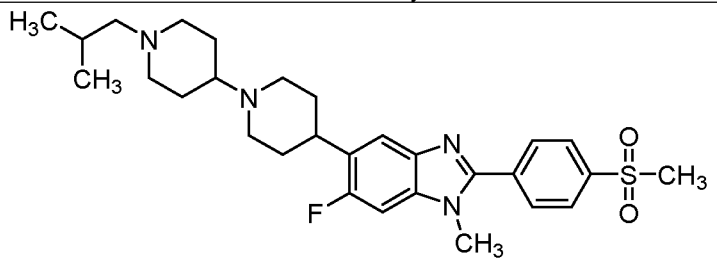
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
207		Ej. 91
208		Ej. 91
209	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 92
210	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 92
211	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 92

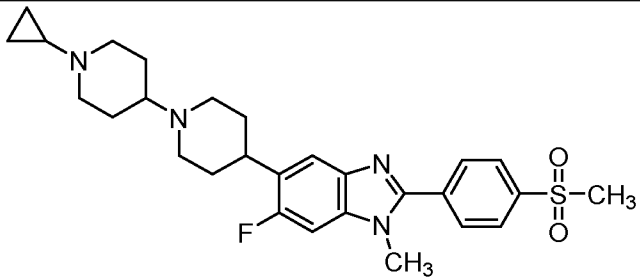
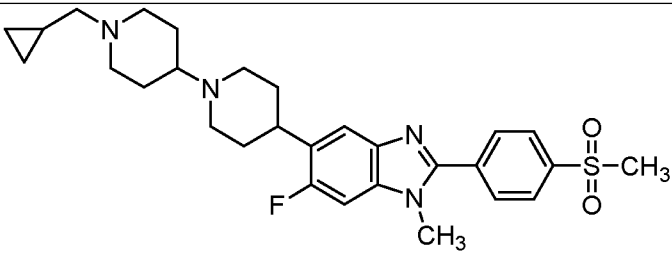
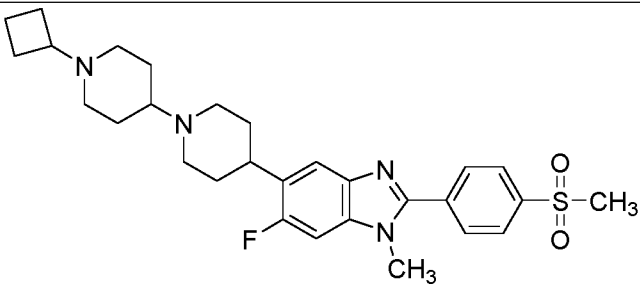
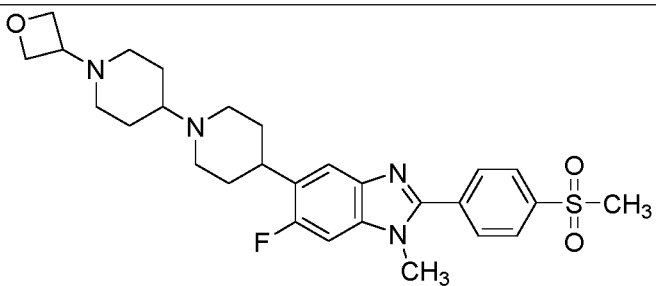
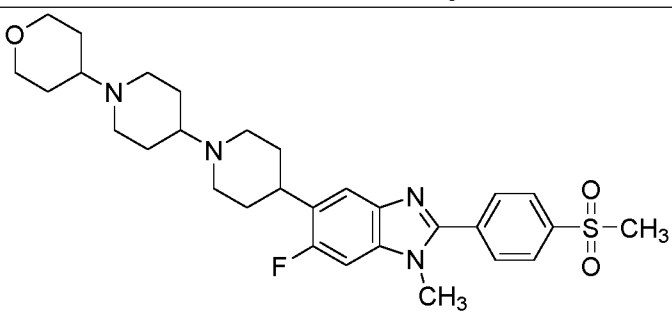
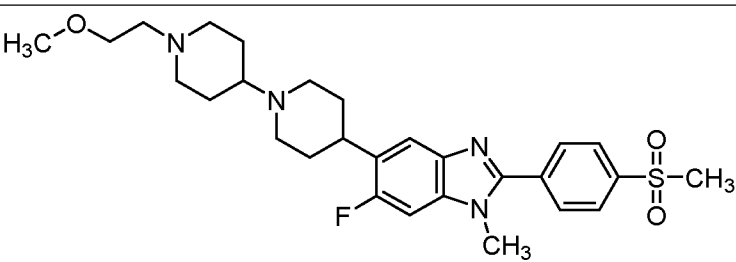
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
212	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 92
213	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 92
214	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 92
215	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 92
216	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 92

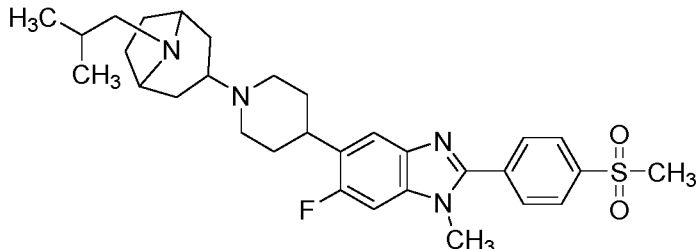
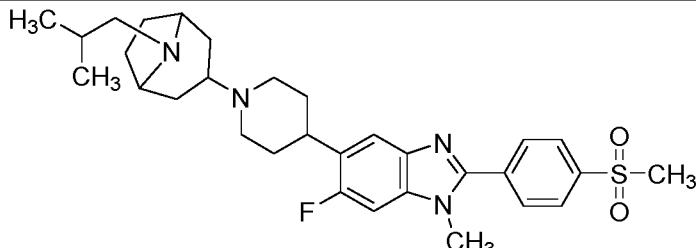
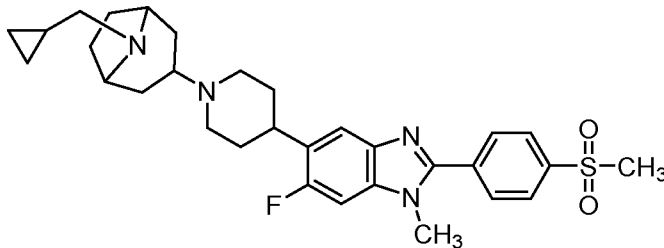
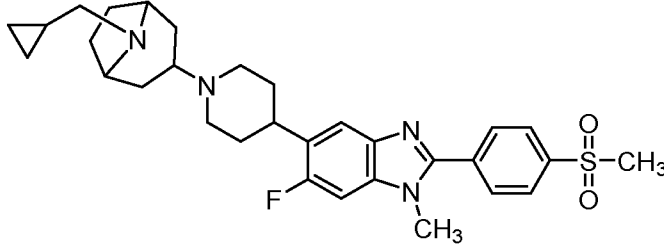
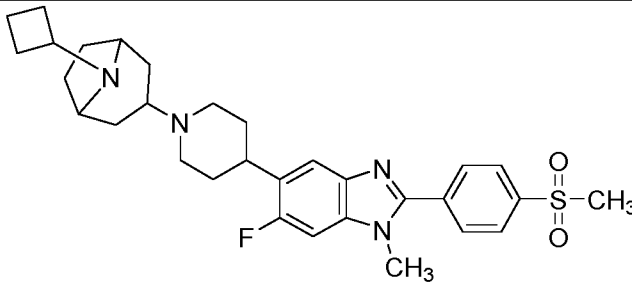
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
217	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 92
218	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 92
219	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 94
220	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 94
221		Ej. 96
222		Ej. 96

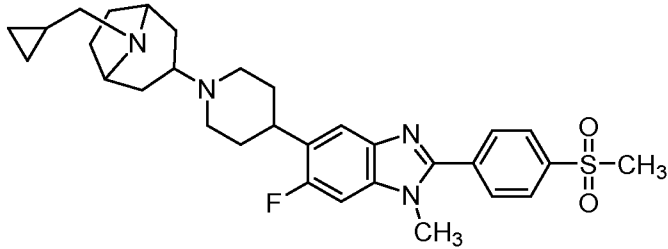
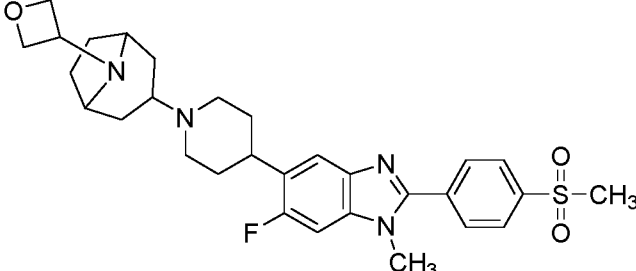
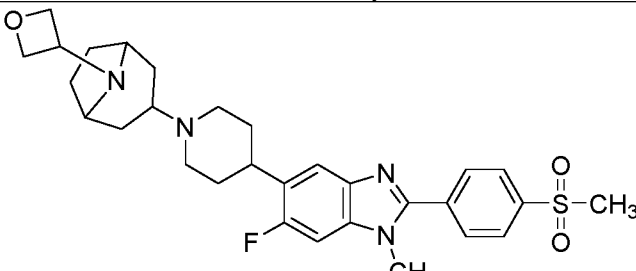
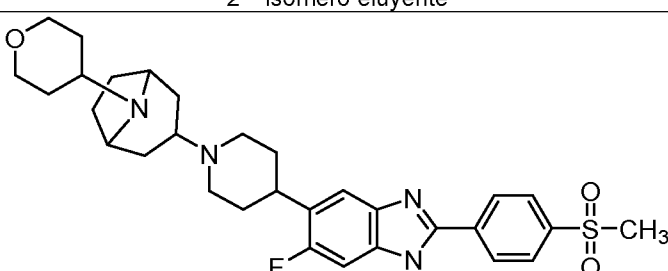
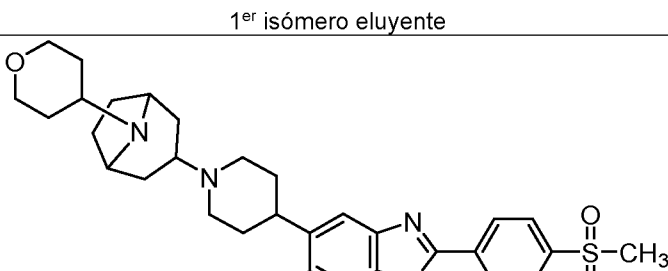
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
223		Ej. 96
224		Ej. 96
225		Ej. 96
226		Ej. 96
227		Ej. 96
228	 1 ^{er} isómero eluyente	Ej. 97

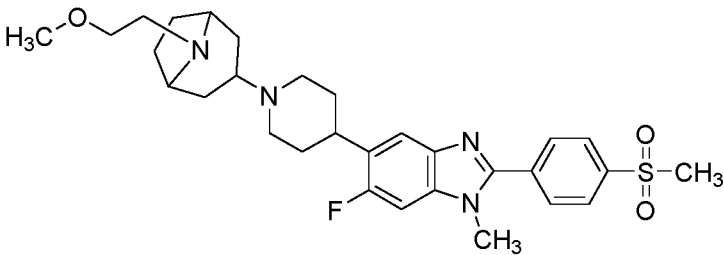
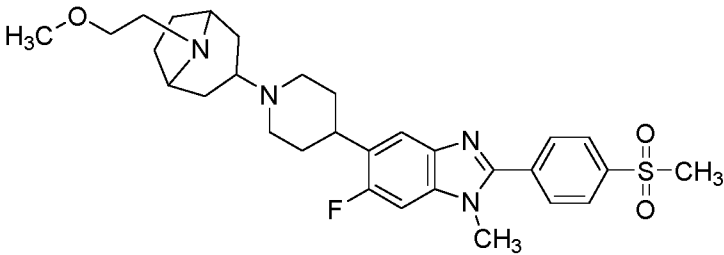
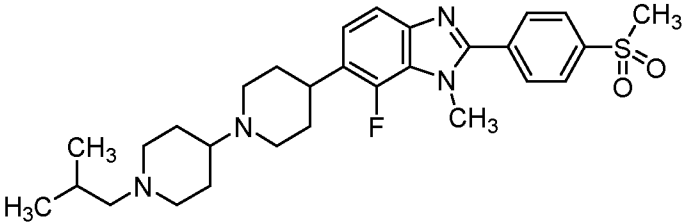
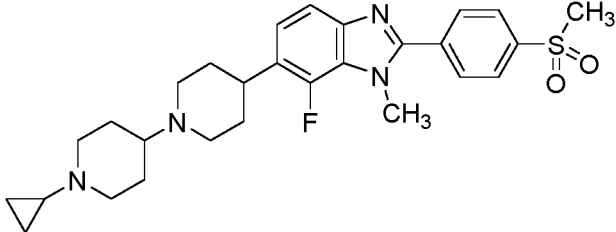
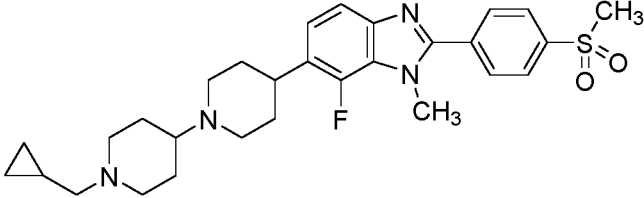
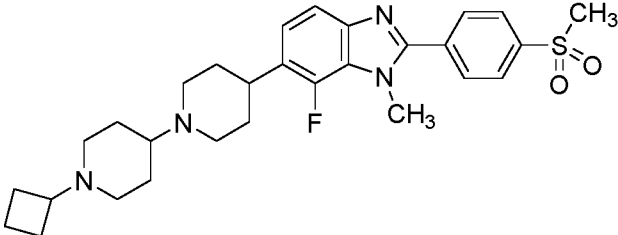
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
229	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 97
230	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 97
231	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 97
232	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 97
233	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 97
234	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 97

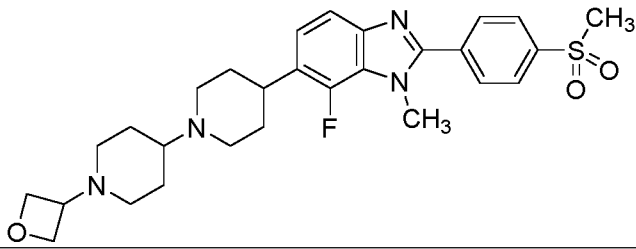
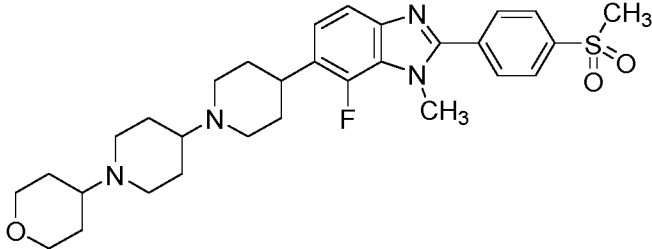
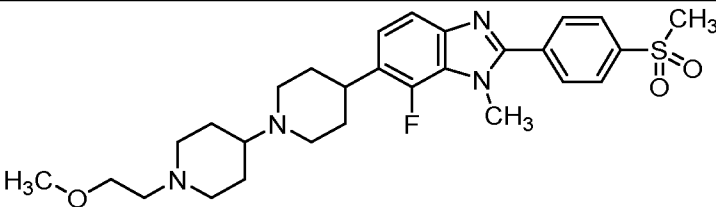
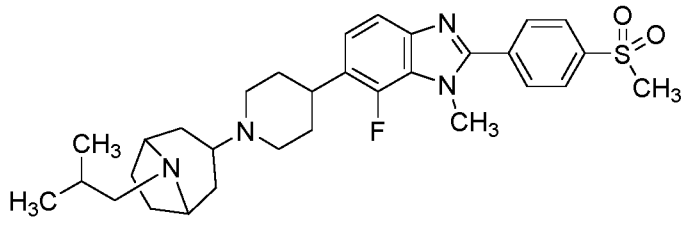
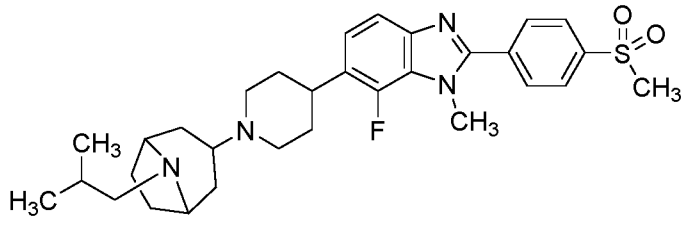
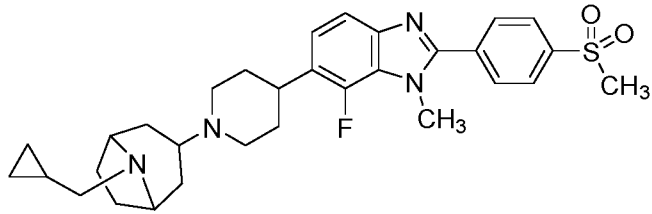
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
235		Ej. 97
236	2^{do} isómero eluyente 	Ej. 97
237	1^{er} isómero eluyente 	Ej. 97
238	2^{do} isómero eluyente 	Ej. 97
239	1^{er} isómero eluyente 	Ej. 97
240	2^{do} isómero eluyente 	Ej. 99

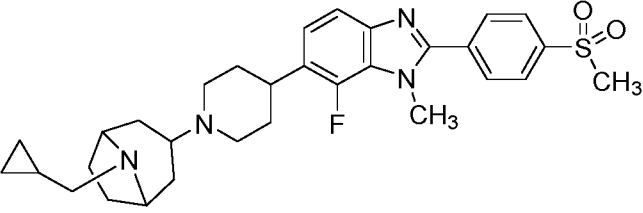
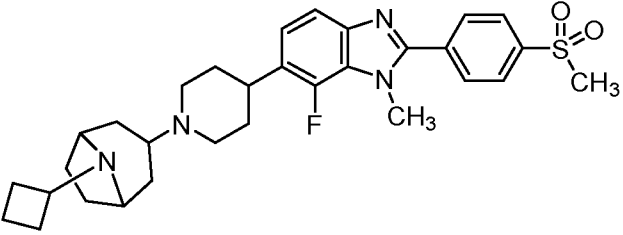
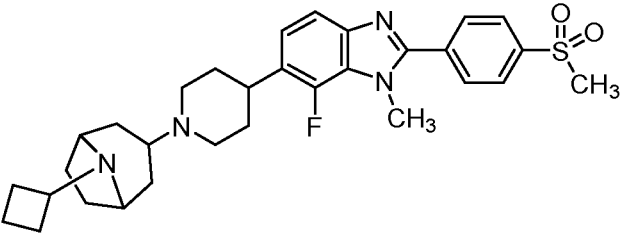
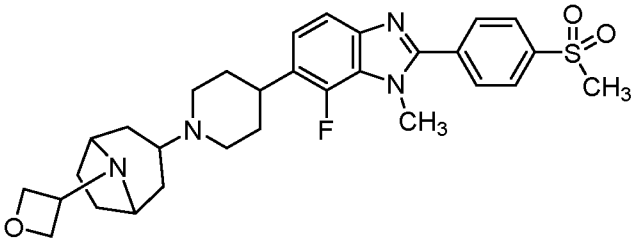
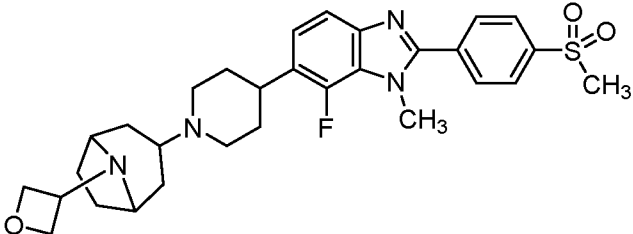
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
241		Ej. 99
242		Ej. 99
243		Ej. 99
244		Ej. 99
245		Ej. 99
246		Ej. 99

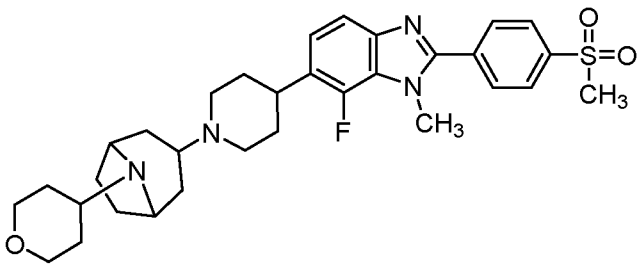
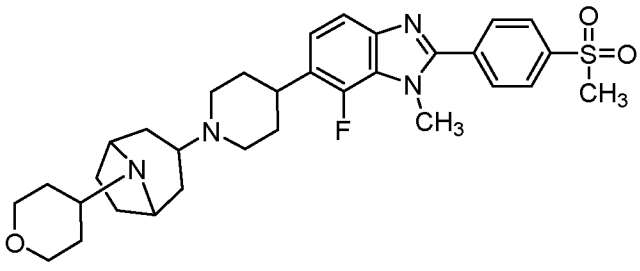
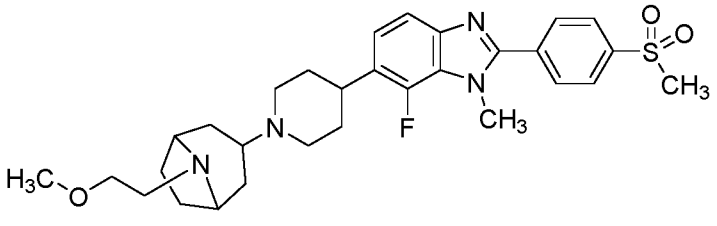
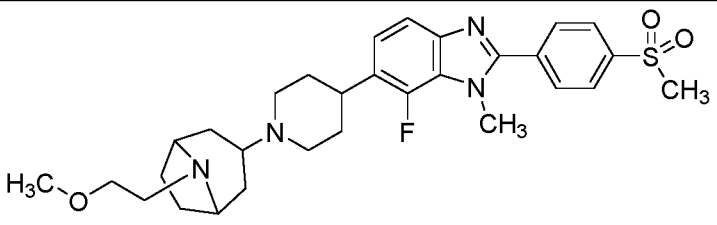
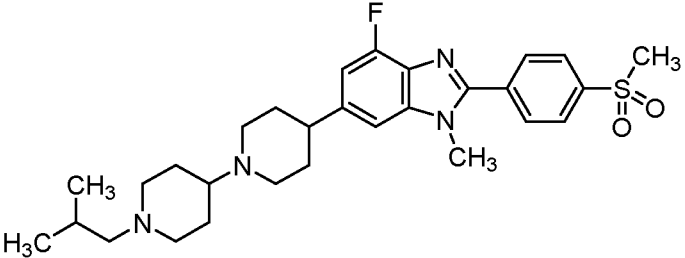
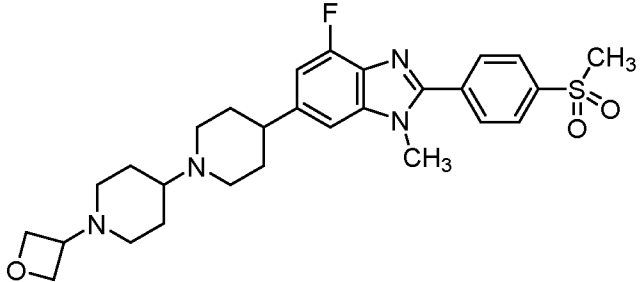
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
247	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 100
248	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 100
249	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 100
250	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 100
251	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 100

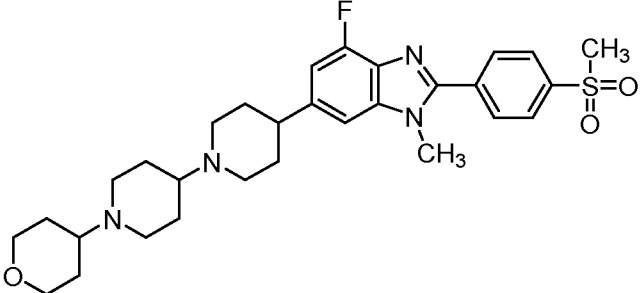
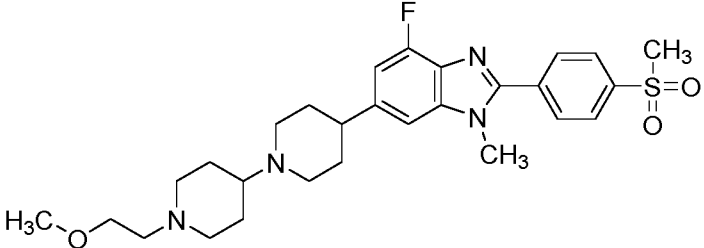
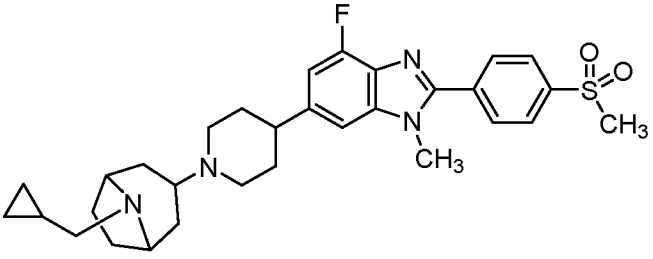
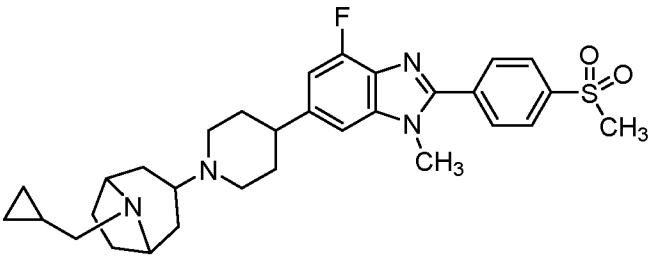
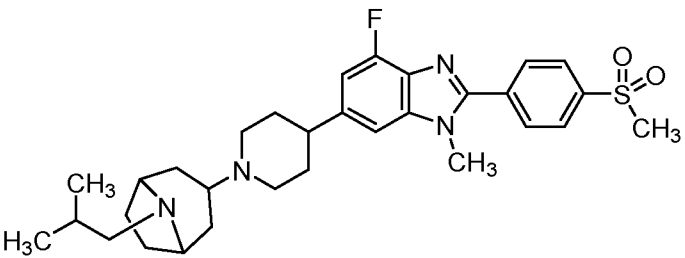
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
252	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 100
253	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 100
254	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 100
255	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 100
256	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 100

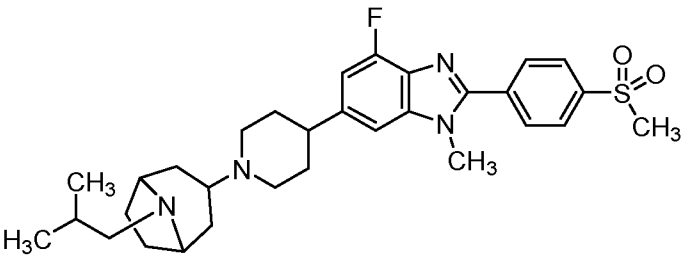
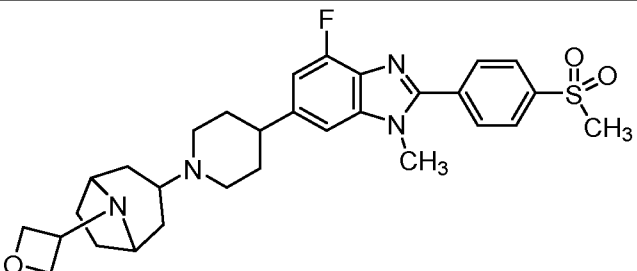
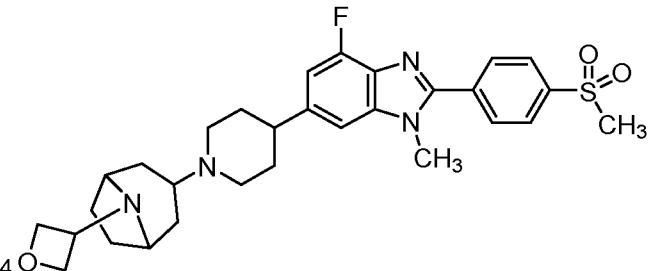
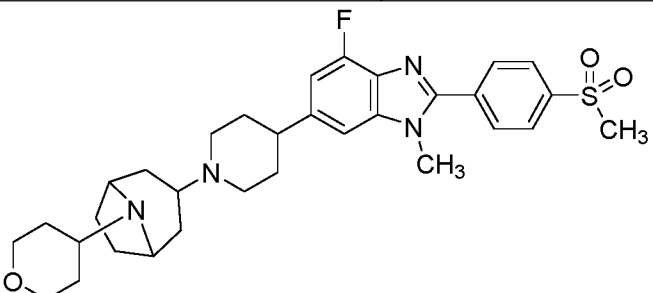
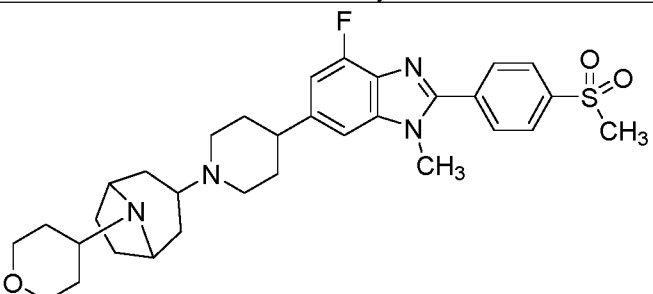
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
257	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 100
258	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 100
259		Ej. 102
260		Ej. 102
261		Ej. 102
262		Ej. 102

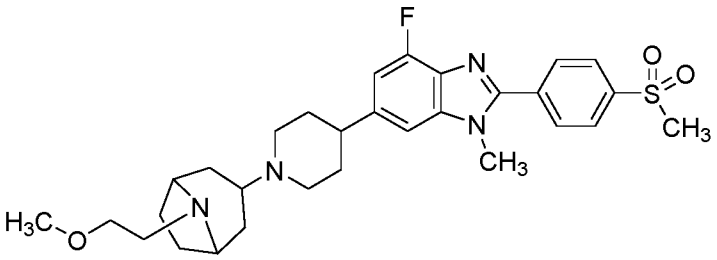
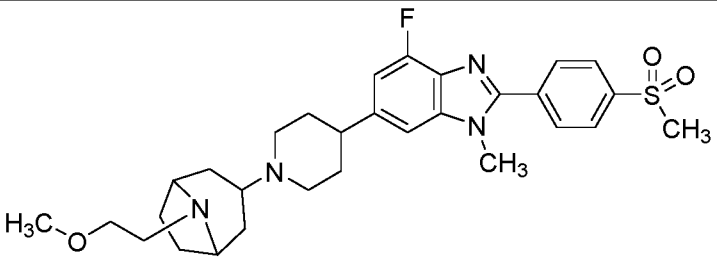
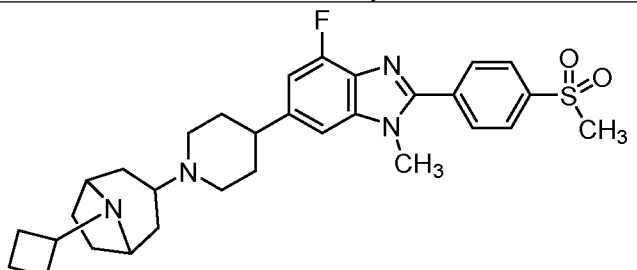
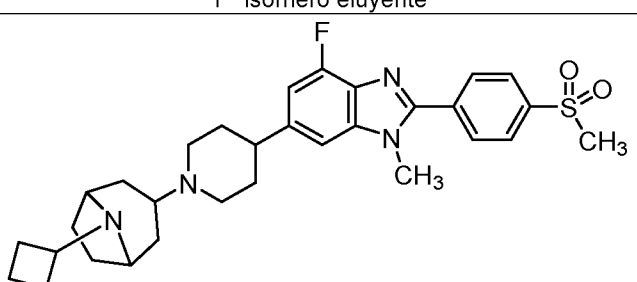
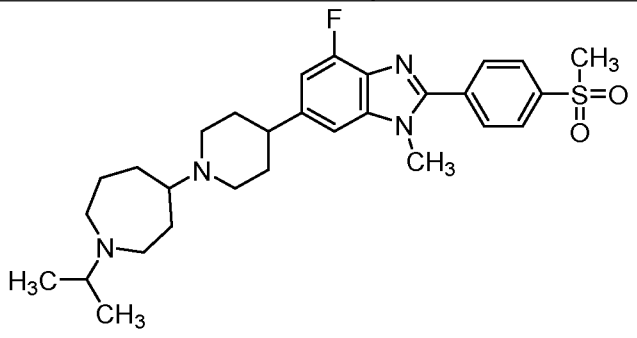
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
263		Ej. 102
264		Ej. 102
265		Ej. 102
266	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 103
267	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 103
268	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 103

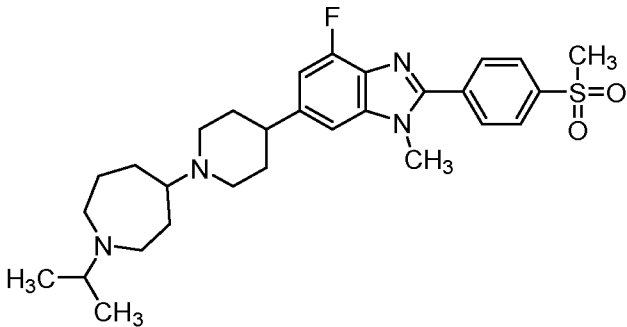
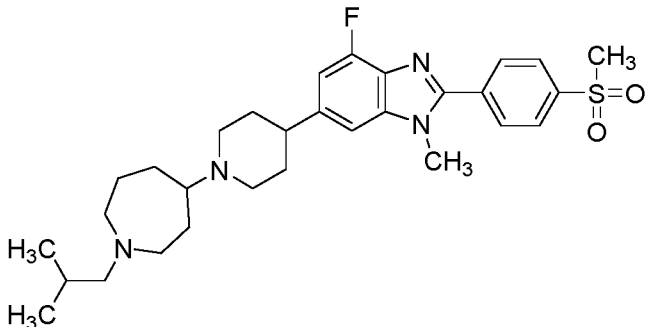
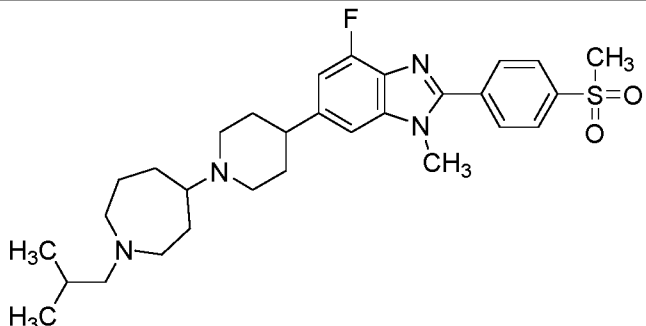
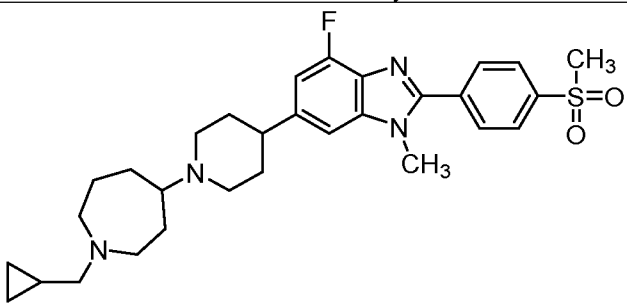
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
269	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 103
270	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 103
271	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 103
272	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 103
273	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 103

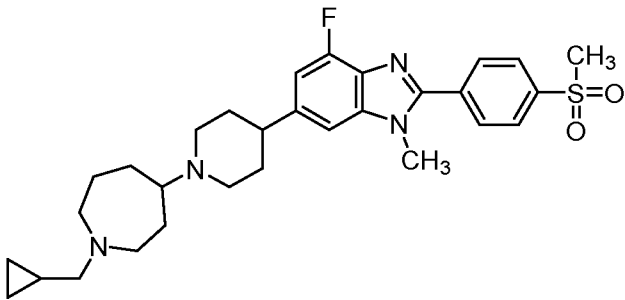
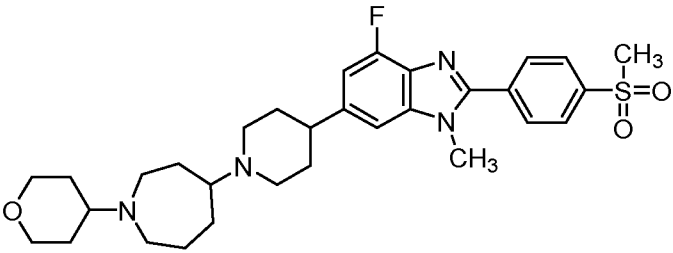
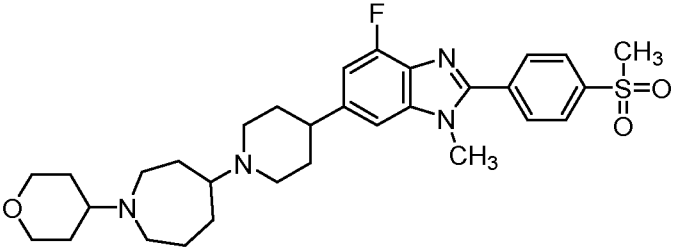
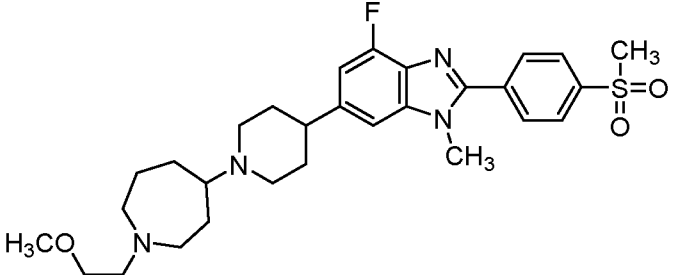
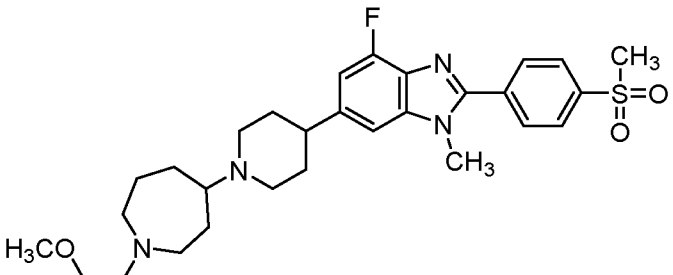
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
274	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 103
275	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 103
276	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 103
277	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 103
278		Ej. 105
279		Ej. 105

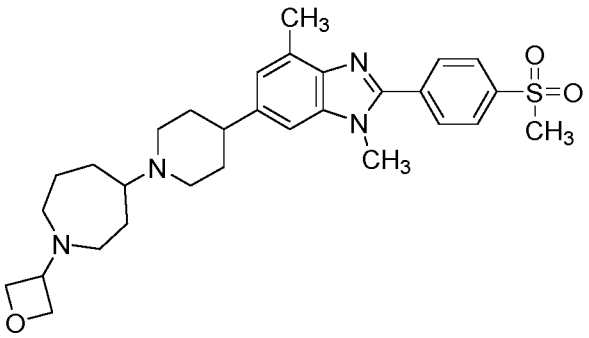
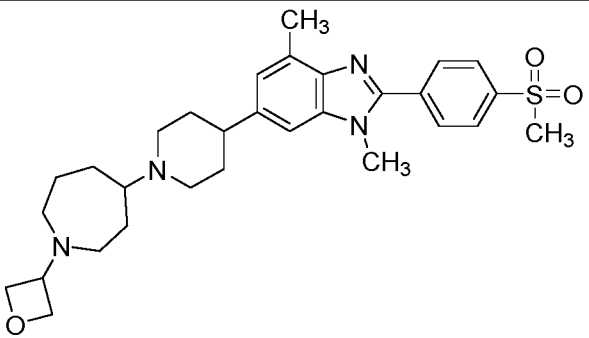
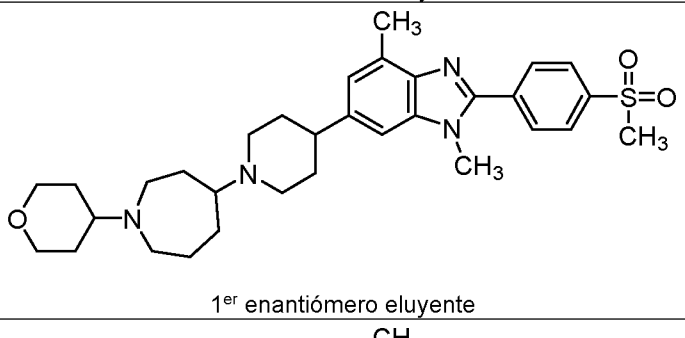
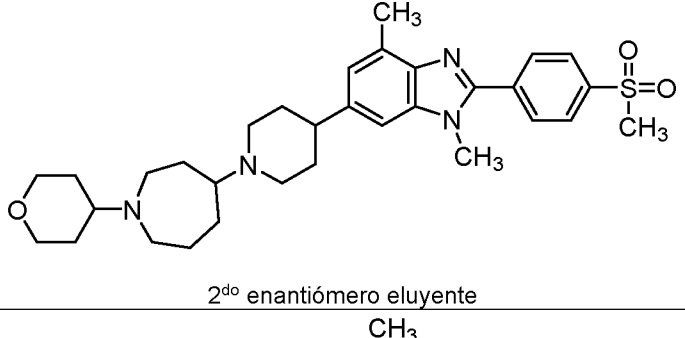
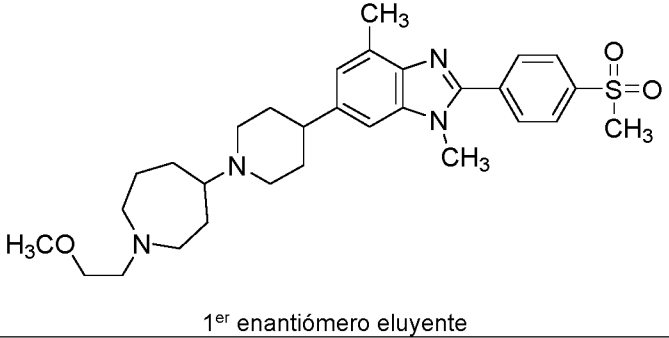
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
280		Ej. 105
281		Ej. 105
282	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 106
283	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 106
284	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 106

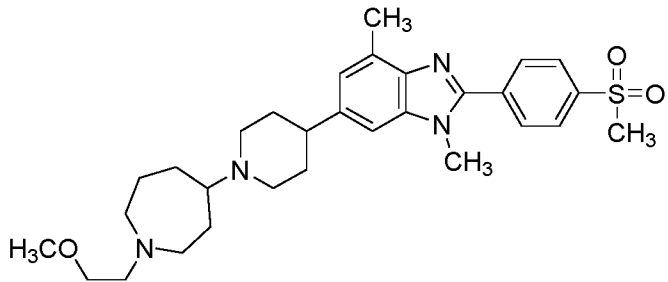
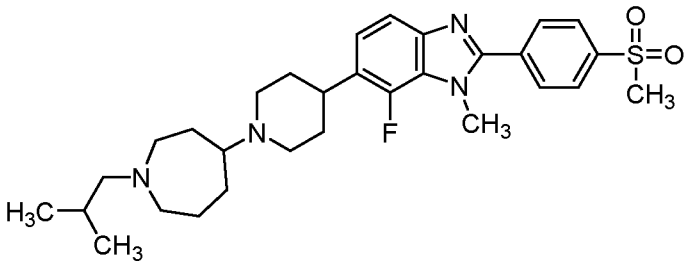
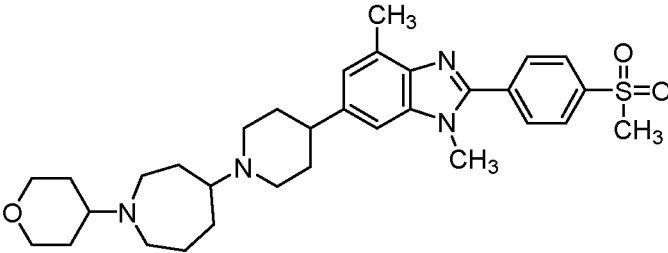
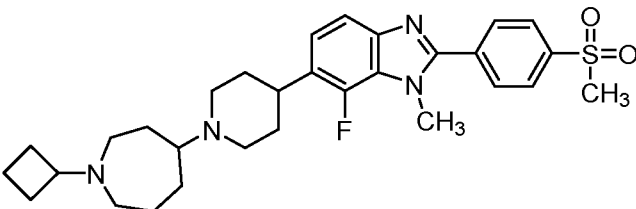
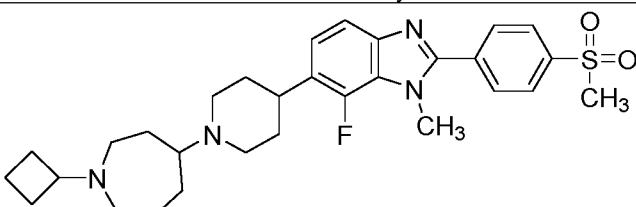
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
285	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 106
286	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 106
287	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 106
288	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 106
289	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 106

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
290	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 106
291	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 106
292	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 106
293	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 106
294	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 108

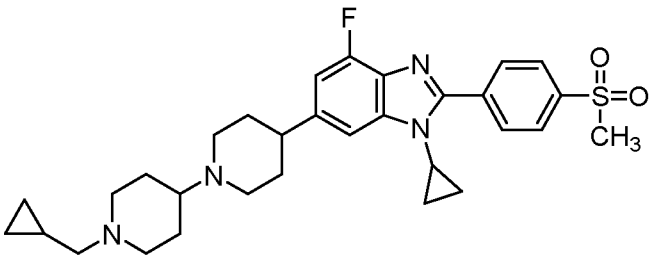
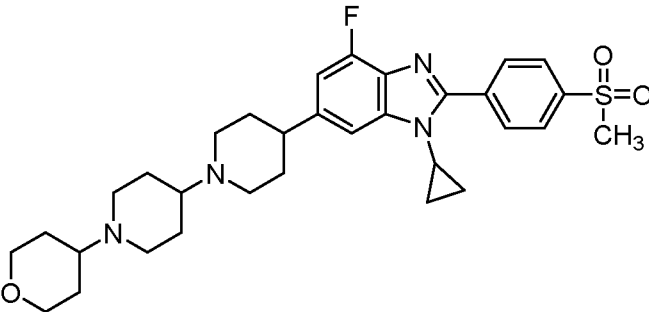
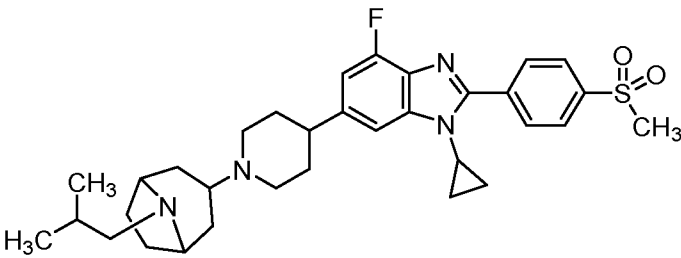
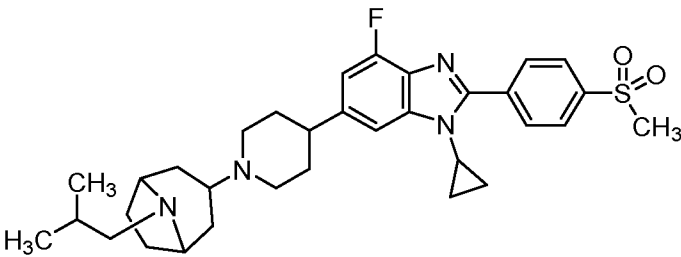
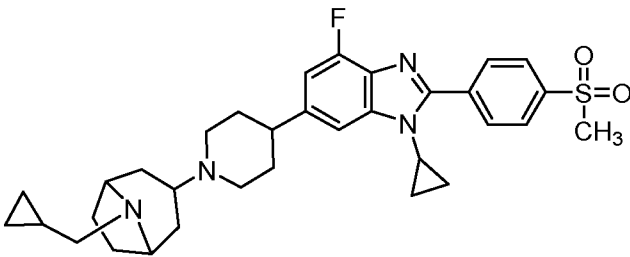
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
295	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 108
296	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 108
297	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 108
298	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 108

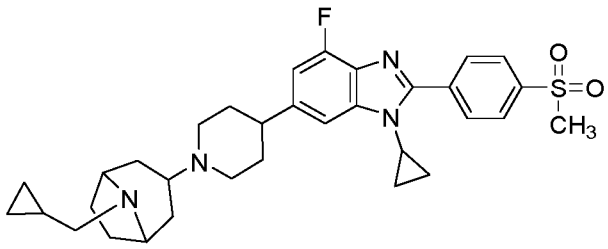
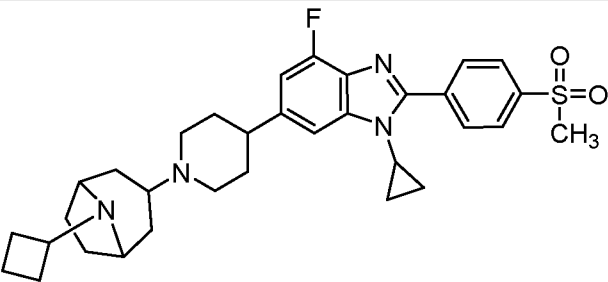
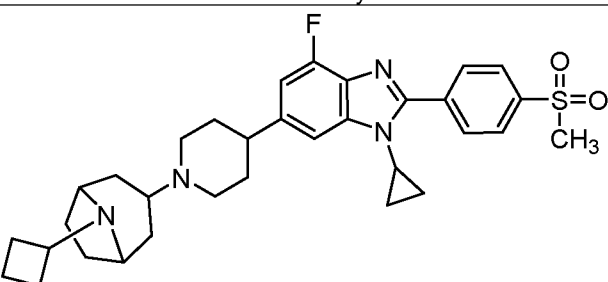
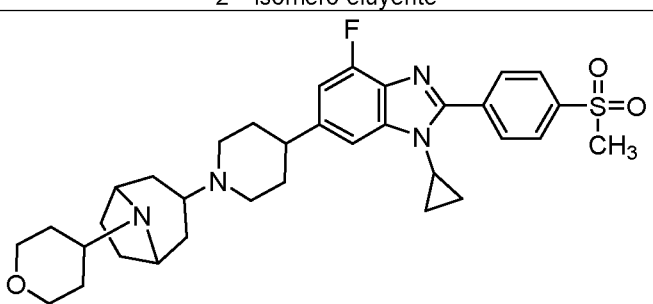
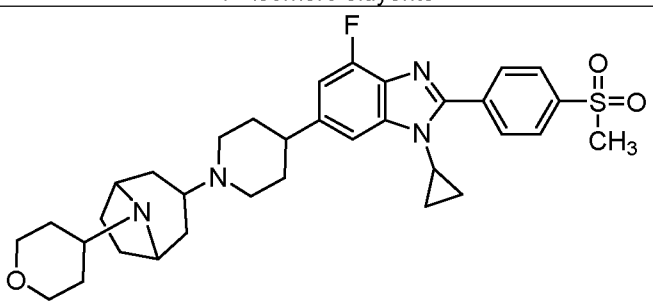
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
299	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 108
300	 1^{er} enantiómero eluyente.	Ej. 108
301	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 108
302	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 108
303	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 108

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
304	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 110
305	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 110
306	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 110
307	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 110
308	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 110

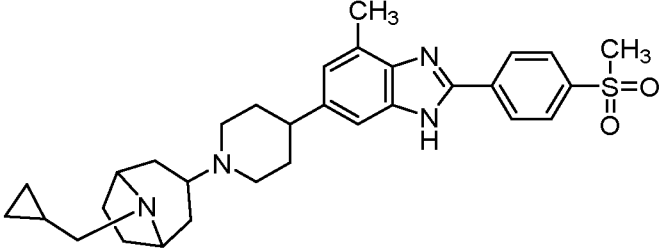
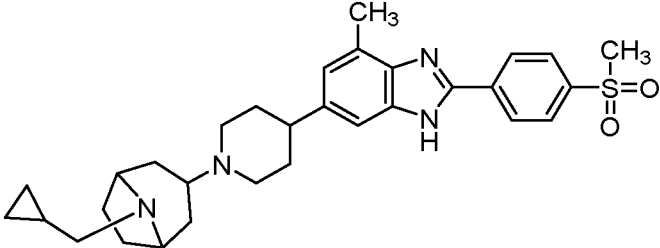
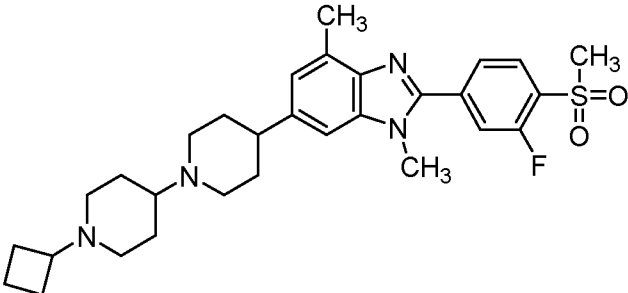
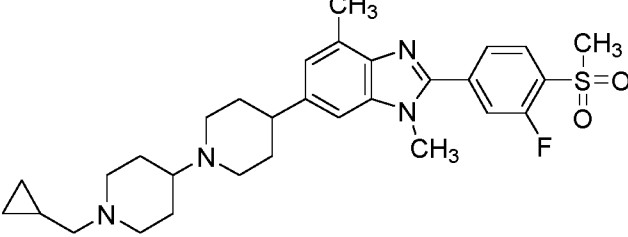
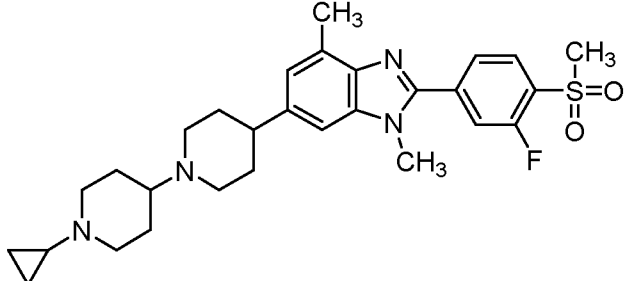
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
309	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 110
310	 1^{er} enantiómero eluyente.	Ej. 113
311	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 113
312	 1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 113
313	 2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 113

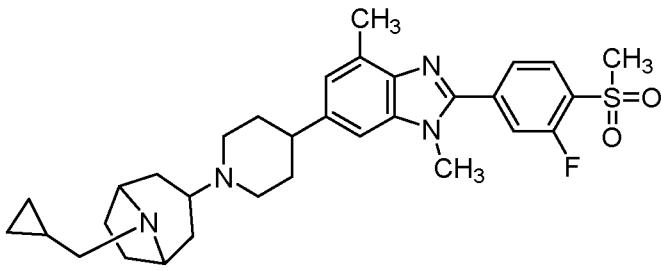
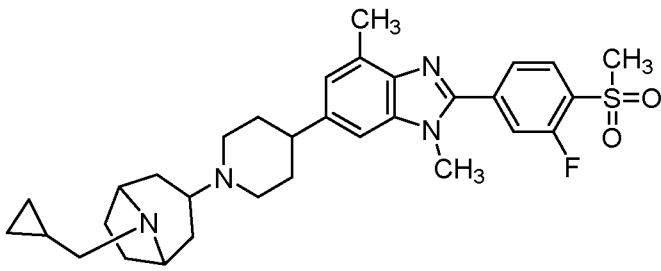
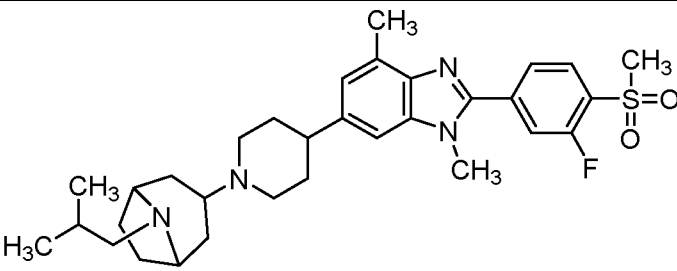
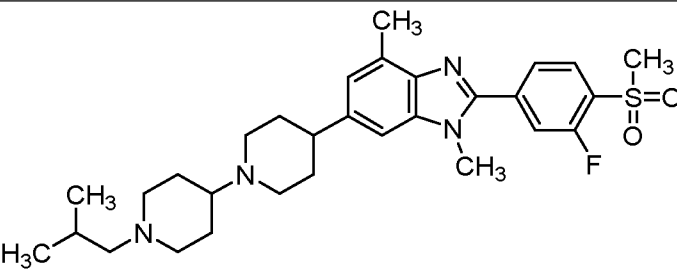
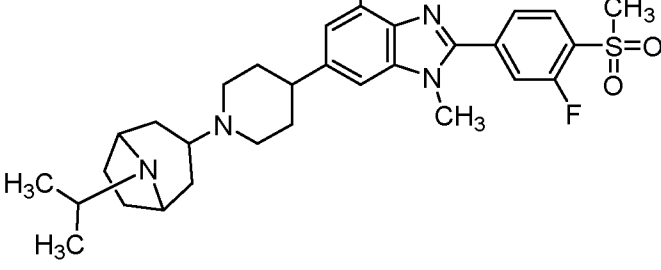
Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
314	1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 113
315	2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 113
316	1^{er} enantiómero eluyente	Ej. 113
317	2^{do} enantiómero eluyente	Ej. 113
318		Ej. 22
319		Ej. 115

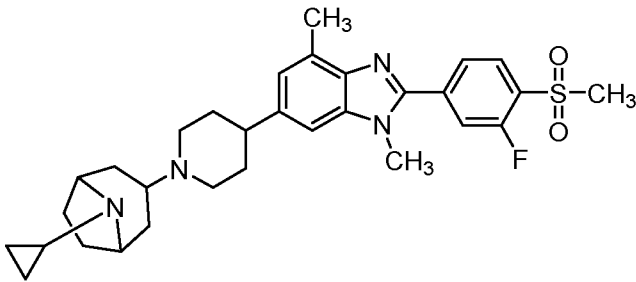
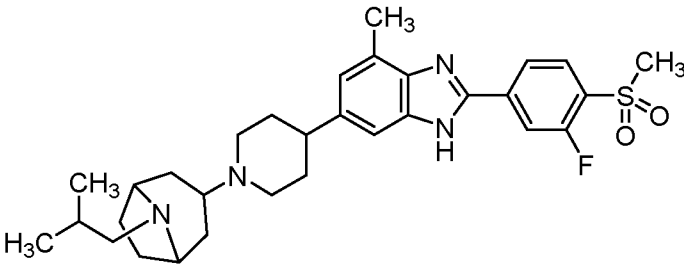
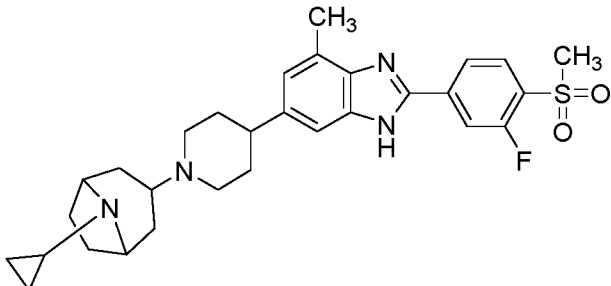
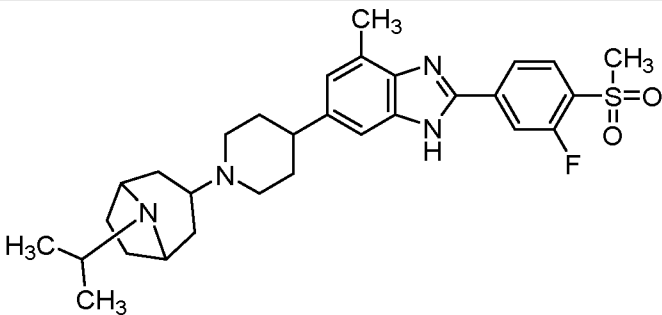
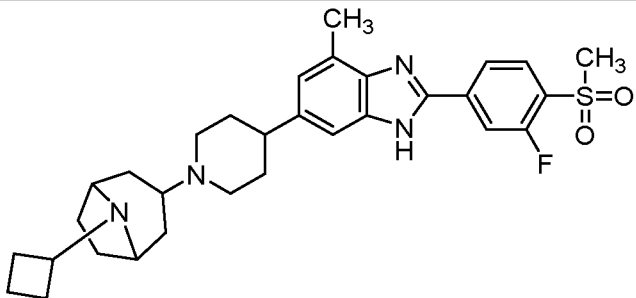
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
320		Ej. 115
321		Ej. 115
322	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 116
323	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 116
324	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 116

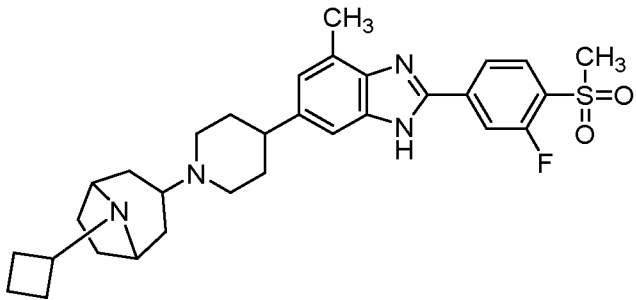
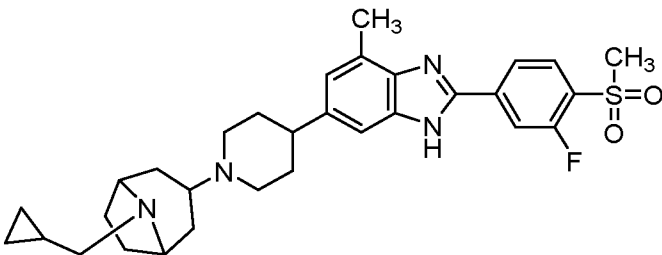
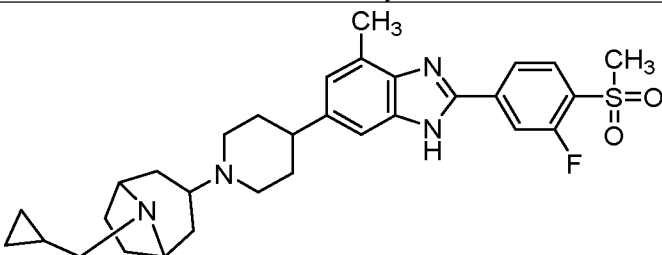
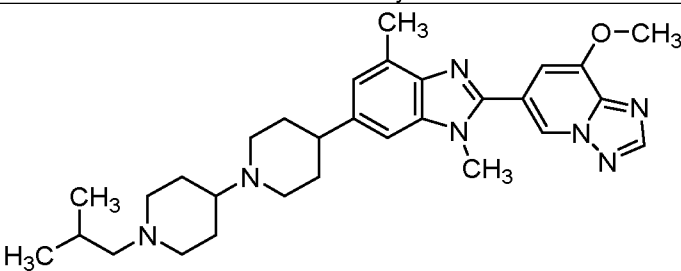
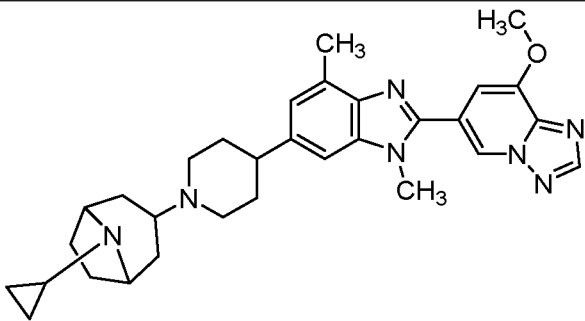
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
325	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 116
326	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 116
327	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 116
328	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 116
329	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 116

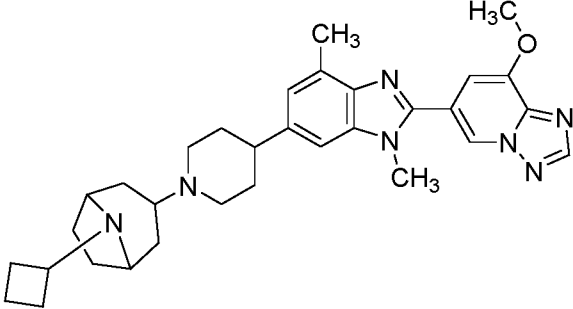
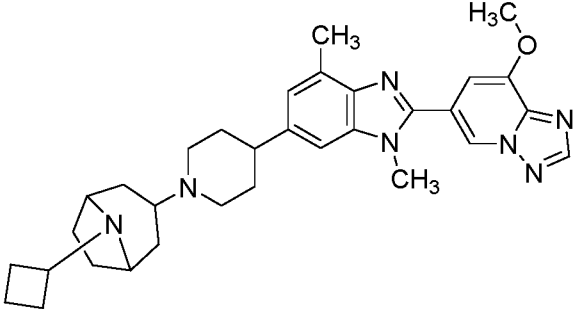
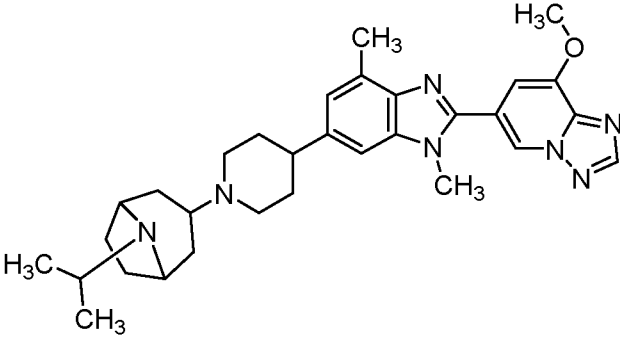
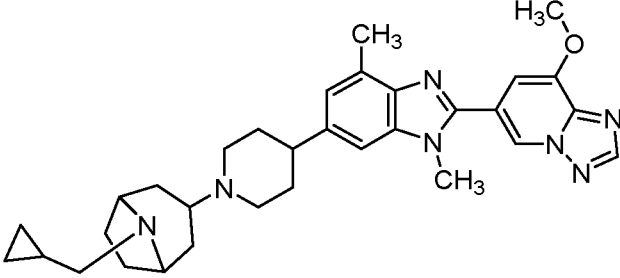
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
330		Ej. 119
331		Ej. 120
332		Ej. 121
	1 ^{er} isómero eluyente	
333		Ej. 121
	2 ^{do} isómero eluyente	
334		Ej. 121
	isómero único	

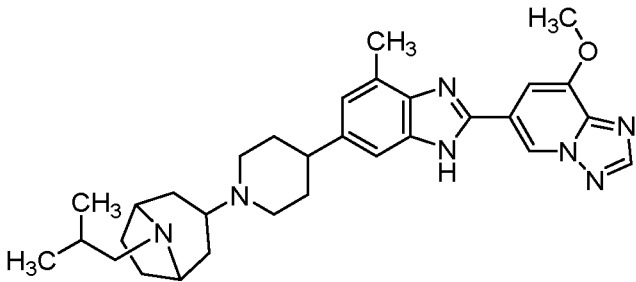
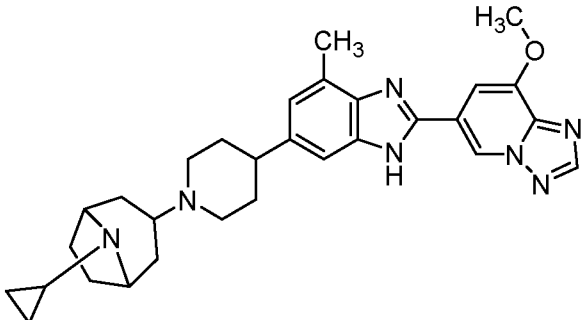
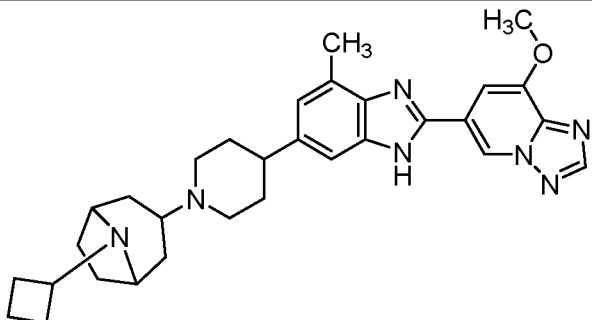
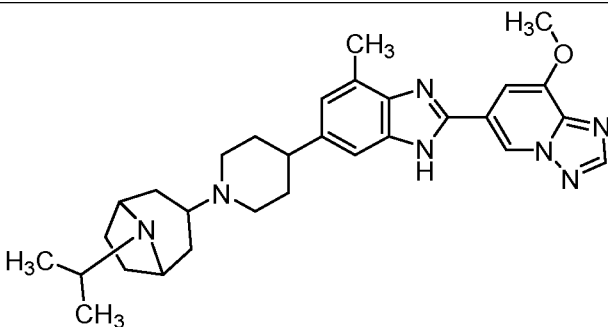
(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
335	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 121
336	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 121
337		Ej. 122
338		Ej. 122
339		Ej. 122

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
340	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 123
341	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 123
342	 isómero único	Ej. 123
343		Ej. 122
344	 isómero único	Ej. 123

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
345		Ej. 123
	isómero único	
346		Ej. 123
	isómero único	
347		Ej. 123
	isómero único	
348		Ej. 123
	isómero único	
349		Ej. 123
	1 ^{er} isómero eluyente	

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
350	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 123
351	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 123
352	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 123
353		Ej. 124
354	 isómero único	Ej. 125

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
355	 1^{er} isómero eluyente	Ej. 125
356	 2^{do} isómero eluyente	Ej. 125
357	 isómero único	Ej. 125
358	 isómero único	Ej. 125

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
359	 isómero único	Ej. 125
360	 isómero único	Ej. 125
361	 isómero único	Ej. 125
362	 isómero único	Ej. 125

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
127	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 494,95; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 495,00; Tiempo de Retención: 1,46 min. Método de Preparación 2: 17 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,79 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,74-3,53 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07-2,91 (m, 4H), 2,51 (br s, 3H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,21-1,94 (m, 8H), 0,98 (br d, J=6,7 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 31

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
128	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 479,23; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 1): Pureza: 94 %; Masa Observada: 479,22; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 2: 7,8 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,74 (br s, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 2H), 0,45-0,34 (m, 2H), 0,32-0,23 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
129	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 481,25; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 96,1 %; Masa Observada: 481,16; Tiempo de Retención: 1,34 min. Método de Preparación 1: 61 mg, 88 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,74-7,66 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,90-2,77 (m, 3H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 6H), 1,52-1,39 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 190
130	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 495,28; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 495,22; Tiempo de Retención: 1,68 min. Método de Preparación 2: 16 mg, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,75-7,63 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,49 (m, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 2H), 0,84 (br d, J=6,7 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 22
131	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 479,22; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 479,22; Tiempo de Retención: 1,4 min. Método de Preparación 1: 19 mg, 29 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,73 (s, 2H), 7,54-7,23 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 4H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 6H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H), 0,43-0,36 (m, 2H), 0,32-0,21 (m, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 59
132	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 93,4 %; Masa Observada: 480,98; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 92,7 %; Masa Observada: 480,91; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 43 mg, 59 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,76 (br s, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,19-7,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 3H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,34-2,17 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 200
133	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95 %; Masa Observada: 494,94; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 495,26; Tiempo de Retención: 1,45 min. Método de Preparación 1: 24 mg, 32 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87-7,72 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86-3,80 (m, 3H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,33-2,16 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,89-1,69 (m, 8H), 1,57-1,40 (m, 3H), 0,84 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 2200
134	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 522,98; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 523,25; Tiempo de Retención: 1,18 min. Método de Preparación 1: 45 mg, 80 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,01 (m, 4H), 7,35-7,19 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,92-2,78 (m, 3H), 2,74-2,59 (m, 3H), 2,55 (s, 8H), 2,44-2,27 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 7H), 1,66-1,40 (m, 3H), 0,96 (br d, J=2,7 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 21
135	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 535,19; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 535,23; Tiempo de Retención: 1,23 min. Método de Preparación 1: 51 mg, 88 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 3H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,53 (br d, J=18,9 Hz, 8H), 2,43-2,26 (m, 5H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 9H), 1,65-1,39 (m, 5H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 23
136	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 536,95; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 537,27; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 2: 57 mg, 70 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 4H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 3,66-3,39 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,60-2,49 (m, 14H), 2,39-1,96 (m, 9H), 1,96-1,70 (m, 2H), 0,98 (dd, J=6,4, 2,7 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
137	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 535,19; Tiempo de Retención: 1,09 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 534,97; Tiempo de Retención: 1,22 min. Método de Preparación 1: 47 mg, 79 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46-3,29 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,85-2,68 (m, 3H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,45 (br d, J=19,5 Hz, 3H), 2,33-2,23 (m, 4H), 1,80-1,58 (m, 8H), 1,56-1,38 (m, 3H), 0,80-0,70 (m, 1H), 0,41-0,33 (m, 2H), 0,06-0,07 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 19
138	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 548,97; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 549,00; Tiempo de Retención: 1,34 min. Método de Preparación 2: 58 mg, 70 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,66-3,40 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 3H), 3,30-3,14 (m, 3H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 3H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,27-2,00 (m, 8H), 1,98-1,77 (m, 6H), 1,75-1,61 (m, 1H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 62
139	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 521,23; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 521,22; Tiempo de Retención: 1,18 min. Método de Preparación 1: 40 mg, 62 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,55 (s, 5H), 2,27-2,13 (m, 3H), 1,94-1,67 (m, 8H), 0,83 (d, J=6,1 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 210
140	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 532,96; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 533,18; Tiempo de Retención: 1,3 min. Método de Preparación 1: 33 mg, 49 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,08 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 4H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,98-1,52 (m, 14H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 290
141	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 535,02; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 535,02; Tiempo de Retención: 0,98 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 54 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 3,96-3,75 (m, 4H), 3,63-3,40 (m, 6H), 3,34-3,25 (m, 3H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,88-1,54 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 250
142	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 532,97; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 96,2 %; Masa Observada: 533,2; Tiempo de Retención: 1,21 min. Método de Preparación 1: 39 mg, 57 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11-8,03 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,50 (s, 5H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 3H), 1,79-1,62 (m, 6H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,35-0,28 (m, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 68
143	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 547,35; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 546,97; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 37 mg, 55 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,53 (br d, J=19,2 Hz, 8H), 2,31-2,17 (m, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 5H), 1,85-1,68 (m, 8H), 1,67-1,56 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 85
144	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 517,3; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 95,8 %; Masa Observada: 517,02; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 1: 41 mg, 45 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 6H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 7H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,1 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 62
145	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,3 %; Masa Observada: 516,9; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 517,00; Tiempo de Retención: 1,58 min. Método de Preparación 1: 51 mg, 57 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,35 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,53 (br d, J=19,5 Hz, 7H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,96-1,67 (m, 16H), 1,07-0,99 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 24

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
146	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,8 %; Masa Observada: 528,99; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 529,29; Tiempo de Retención: 1,46 min. Método de Preparación 1: 47 mg, 52 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,30 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (br s, 5H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 7H), 1,76-1,52 (m, 10H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 70
147	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 528,97; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 529,11; Tiempo de Retención: 1,64 min. Método de Preparación 1: 32 mg, 37 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,30 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 8H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,02-1,53 (m, 21H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 200
148	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 528,98; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 96 %; Masa Observada: 528,96; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 27 mg, 30 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,25-7,17 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 3,71 (s, 5H), 3,49-3,33 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,22 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,74 (br s, 4H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,62-1,41 (m, 8H), 0,79-0,69 (m, 1H), 0,34 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,0 Hz, 2H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 34
149	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 528,99; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 529,03; Tiempo de Retención: 1,65 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,55-3,37 (m, 3H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,20 (br d, J=4,9 Hz, 3H), 1,90-1,62 (m, 13H), 1,62-1,50 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 1H), 0,33 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 47
150	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 542,98; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 542,99; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 38 mg, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,29 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 3,85 (s, 5H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,95-1,56 (m, 16H), 1,55-1,47 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 32
151	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 542,99; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 543,01; Tiempo de Retención: 1,77 min. Método de Preparación 1: 31 mg, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,30 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 4H), 1,84 (br s, 11H), 1,78-1,61 (m, 8H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170
152	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 547,25; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 546,94; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 33 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (s, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,92-3,83 (m, 3H), 3,59-3,54 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 8H), 1,75-1,49 (m, 9H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 84
153	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 546,95; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 547,26; Tiempo de Retención: 1,46 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 14 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (s, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,69-3,54 (m, 3H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,55 (d, J=2,7 Hz, 4H), 2,52 (br s, 5H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 9H), 1,77-1,55 (m, 5H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
154	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 546,98; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 546,99; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 1: 32 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (s, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,56-2,43 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,76 (br s, 7H), 1,63-1,41 (m, 8H), 0,79-0,69 (m, 1H), 0,38-0,29 (m, 2H), 0,05-0,04 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 30
155	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 546,99; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 98 %; Masa Observada: 546,99; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 32 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 (s, 4H), 7,19 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,74 (br d, J=7,9 Hz, 13H), 0,77-0,69 (m, 1H), 0,39-0,27 (m, 2H), 0,04-0,03 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 160
156	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 560,99; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 560,97; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 34 mg, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,51 (br s, 5H), 2,44-2,38 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,91-1,58 (m, 12H), 1,52 (br s, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 31
157	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 561,03; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 561,32; Tiempo de Retención: 1,64 min. Método de Preparación 1: 21 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (s, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,63-3,52 (m, 4H), 3,29 (s, 4H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 3H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 5H), 1,86 (br s, 8H), 1,80-1,62 (m, 8H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 340
158	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97 %; Masa Observada: 548,96; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 549,25; Tiempo de Retención: 1,21 min. Método de Preparación 1: 13 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,07 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 3H), 2,80-2,61 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 6H), 1,65 (br s, 4H), 1,56-1,50 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 160
159	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 548,94; Tiempo de Retención: 0,90 min. (Método 2): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 549,26; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 9,1 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,06 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,71-3,52 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,02 (br s, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 8H), 1,78-1,62 (m, 7H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 930
160	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 576,95; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 576,98; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 30 mg, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,72-2,57 (m, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,53-2,50 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 7H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 4H), 1,39-1,22 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 52
161	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 576,93; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 576,96; Tiempo de Retención: 1,40 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,51-3,34 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 5H), 2,51 (br s, 6H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 7H), 1,78-1,65 (m, 6H), 1,33-1,19 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 210
162	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 551,24; Tiempo de Retención: 0,90 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 551,29; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 13 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,52 (br s, 5H), 2,23-2,11 (m, 2H), 1,86 (s, 5H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,60 (br s, 2H), 1,56-1,46 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 61

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
163	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,98; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 551,32; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 6,7 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,05 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,52 (br s, 2H), 2,39 (s, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,95-1,63 (m, 13H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 600
164	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,03; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 531,04; Tiempo de Retención: 1,23 min. Método de Preparación 1: 8,3 mg, 14 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,33 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 7H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,44-3,26 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,54 (br d, J=8,2 Hz, 6H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,81 (br s, 6H), 1,66-1,48 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
165	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 530,96; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,00; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 1: 19 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,88-3,80 (m, 7H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,01 (br s, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 17H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1300
166	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 559,04; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 559,06; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 2: 34 mg, 39 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,64-7,56 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,90 (d, J=13,4 Hz, 6H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (s, 5H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,32-1,96 (m, 13H), 1,75-1,58 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 40
167	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 559,0; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 559,02; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 25 mg, 41 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37-7,32 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 8H), 3,49-3,25 (m, 5H), 2,57-2,53 (m, 6H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,11-1,66 (m, 16H), 1,46-1,26 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 790
168	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 533,04; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 533,02; Tiempo de Retención: 1,36 min. Método de Preparación 1: 13 mg, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38-7,31 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 3,85 (s, 5H), 3,81 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,69-2,53 (m, 8H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 6H), 1,64 (br s, 5H), 1,59-1,48 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 51
169	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,4 %; Masa Observada: 532,96; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 533,01; Tiempo de Retención: 1,54 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 28 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39-7,30 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,69-3,54 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 2,55 (s, 5H), 2,47 (s, 2H), 2,36 (br s, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 9H), 1,71 (br d, J=12,5 Hz, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 200
170	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 517,26; Tiempo de Retención: 1,18 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 517,20; Tiempo de Retención: 2,32 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 26 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,06 (m, 4H), 7,70-7,35 (m, 4H), 7,09-7,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,49 (br d, J=4,9 Hz, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,28-2,06 (m, 2H), 1,96-1,72 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 1H), 0,90 (br d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 4400
171	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 515,00; Tiempo de Retención: 1,17 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 515,25; Tiempo de Retención: 1,84 min. Método de Preparación 1: 28 mg, 41 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,06-7,97 (m, 4H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,42-3,26 (m, 3H), 3,19 (s, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,39 (br s, 5H), 2,21-2,08 (m, 2H), 0,82-0,71 (m, 1H), 0,44-0,36 (m, 2H), 0,05-0,04 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 650

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
172	LC/MS Analítico (Método 4): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 529,1; Tiempo de Retención: 1,182 min. (Método 2): Pureza: 91,3 %; Masa Observada: 529,1; Tiempo de Retención: 1,728 min. Método de Preparación 1: 26 mg, 37 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,08 (m, 4H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 3H), 2,65-2,60 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 8H), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1800
173	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 519,19; Tiempo de Retención: 1,07 min. (Método 2): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 519,16; Tiempo de Retención: 1,70 min. Método de Preparación 1: 37 mg, 51 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,08 (m, 4H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 3,96 (br s, 3H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,31 (br s, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,63 (br s, 7H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,52 (br s, 5H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1100
174	LC/MS Analítico (Método 4): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 515,1; Tiempo de Retención: 1,080 min. (Método 5): Pureza: 92 %; Masa Observada: 515,3; Tiempo de Retención: 1,775 min. Método de Preparación 1: 44 mg, 64 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,10 (m, 4H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 3H), 3,22-3,17 (m, 6H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 5H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 480
175	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 479,2; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 478,94; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 9,2 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,86-7,69 (m, 2H), 7,45-7,23 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (br d, J=10,7 Hz, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,52 (br s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,74 (br s, 5H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H), 0,33-0,24 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 530
176	LC/MS Analítico (Método 4): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 545,1; Tiempo de Retención: 1,019 min. (Método 5): Pureza: 95 %; Masa Observada: 545,1; Tiempo de Retención: 1,574 min. Método de Preparación 1: 27 mg, 37 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,07 (m, 4H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,89 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 8H), 2,68-2,62 (m, 7H), 2,47-2,36 (m, 4H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 680
177	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,8 %; Masa Observada: 512,91; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 513,23; Tiempo de Retención: 1,40 min. Método de Preparación 1: 8,2 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,45-8,37 (m, 2H), 8,10 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,42-2,23 (m, 4H), 2,12-1,96 (m, 5H), 1,76 (br d, J=7,2 Hz, 5H), 1,56-1,44 (m, 3H), 0,91-0,80 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120
178	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 496,93; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 497,00; Tiempo de Retención: 1,28 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49-8,37 (m, 2H), 8,15-8,08 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,80 (br s, 5H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H), 0,29 (br d, J=2,4 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 240
179	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 511,23; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 511,24; Tiempo de Retención: 1,23 min. Método de Preparación 1: 22 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,40-8,30 (m, 2H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 3,54 (br s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,28-2,16 (m, 3H), 2,12 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,45 (br d, J=2,0 Hz, 2H), 0,82-0,72 (m, 1H), 0,39 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180
180	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 510,89; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 510,92; Tiempo de Retención: 1,31 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49-8,35 (m, 2H), 8,10 (br d, J=8,3 Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,53 (br s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,76 (br s, 9H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 25

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
181	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,6 %; Masa Observada: 513,40; Tiempo de Retención: 0,90 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 513,40; Tiempo de Retención: 1,01 min. Método de Preparación 1: 27 mg, 39 % de rendimiento. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,05 (m, 4H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 4H), 4,32-4,16 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,07 (br s, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 640
182	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 541,01; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 541,14; Tiempo de Retención: 1,06 min. Método de Preparación 1: 8,4 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48-8,37 (m, 2H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 3H), 3,05-2,89 (m, 4H), 2,51 (br s, 5H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,34-2,18 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,75 (br s, 5H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 320
183	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 527,23; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 527,15; Tiempo de Retención: 1,12 min. Método de Preparación 1: 8,3 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 8,11 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,40 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 7,21 (br t, J=7,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,57-3,35 (m, 3H), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 3H), 2,80 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,76 (br d, J=5,5 Hz, 6H), 1,52-1,38 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
184	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 526,94; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 526,94; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,08 (m, 4H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,48 (br s, 7H), 3,12-3,04 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 6H), 1,59-1,46 (m, 2H), 0,85 (d, J=6,6 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 850
185	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 511,15; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 511,22; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 36 mg, 45 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,08 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,07-2,91 (m, 4H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,76 (br s, 6H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 2H), 0,46-0,36 (m, 2H), 0,28 (br d, J=2,1 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 700
186	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 526,96; Tiempo de Retención: 1,16 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 526,94; Tiempo de Retención: 1,16 min. Método de Preparación 1: 20 mg, 37 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (d, J=2,5 Hz, 4H), 7,45 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 2H), 4,45-4,37 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,53 (br s, 6H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 3H), 1,88-1,71 (m, 7H), 1,60-1,46 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 7300
187	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 555,25; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 555,26; Tiempo de Retención: 1,08 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,06 (m, 4H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,52-3,35 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,19-2,97 (m, 4H), 2,55-2,51 (m, 6H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 5H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 520
188	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 529,27; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 529,44; Tiempo de Retención: 1,09 min. Método de Preparación 1: 28 mg, 52 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 6H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,52-1,41 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 440
189	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 553,31; Tiempo de Retención: 1,07 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,22; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 5H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 5H), 1,72-1,61 (m, 6H), 1,59-1,51 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
190	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 553,30; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 553,28; Tiempo de Retención: 1,51 min. Método de Preparación 1: 6,7 mg, 9 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,08 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,31-3,14 (m, 5H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,84 (br s, 3H), 1,81-1,62 (m, 7H), 0,91-0,82 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 2600
191	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 550,95; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 99 %; Masa Observada: 551,26; Tiempo de Retención: 1,19 min. Método de Preparación 1: 19 mg, 25 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,06-7,94 (m, 4H), 7,32 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,15 (br s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,44-3,25 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 1H), 2,21 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,77 (s, 4H), 1,62 (br s, 6H), 1,50-1,36 (m, 4H), 0,81-0,67 (m, 1H), 0,37-0,31 (m, 2H), 0,03-0,05 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 96
192	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 551,26; Tiempo de Retención: 1,43 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 551,26; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 14 %; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05-7,96 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44-3,24 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,16 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,74 (br s, 7H), 1,69-1,54 (m, 5H), 0,81-0,67 (m, 1H), 0,34 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=3,7 Hz, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 190
193	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 567,01; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 567,02; Tiempo de Retención: 1,25 min. Método de Preparación 1: 13 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,08 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,62 (br d, J=7,5 Hz, 2H), 4,27 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (br s, 5H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,10-2,86 (m, 3H), 2,66 (br d, J=7,1 Hz, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,74 (br s, 4H), 1,63-1,47 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 82
194	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 567,00; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 566,99; Tiempo de Retención: 1,38 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,09 (m, 4H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,62 (dd, J=7,6, 5,8 Hz, 2H), 4,26 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 6H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,04 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,34 (br s, 1H), 1,93-1,63 (m, 13H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 630
195	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 553,23; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 86,9 %; Masa Observada: 553,24; Tiempo de Retención: 1,11 min. Método de Preparación 1: 6,1 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (br d, J=4,8 Hz, 4H), 7,44 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 2H), 4,35-4,26 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 6H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 490
196	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 91,8 %; Masa Observada: 552,94; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 553,22; Tiempo de Retención: 1,17 min. Método de Preparación 1: 6,7 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (br d, J=4,8 Hz, 4H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 6H), 1,62-1,47 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 580
197	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 93,7 %; Masa Observada: 580,99; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 88,7 %; Masa Observada: 581,31; Tiempo de Retención: 1,28 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (br d, J=5,1 Hz, 4H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 3H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,51 (br s, 5H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 7H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,35-1,19 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 160

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
198	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,04; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,05; Tiempo de Retención: 1,44 min. Método de Preparación 1: 5,7 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,05 (m, 4H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 5H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,96-1,69 (m, 13H), 1,38-1,21 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 57
199	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,8 %; Masa Observada: 555,00; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 555,27; Tiempo de Retención: 1,15 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,10 (m, 4H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 6H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,89-1,67 (m, 8H), 1,66-1,46 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 75
200	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 555,0; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 555,0; Tiempo de Retención: 1,47 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,09 (m, 4H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,22 (s, 6H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,51 (s, 5H), 2,39 (br s, 3H), 1,74 (br dd, J=11,7, 5,4 Hz, 11H), 1,63 (br dd, J=14,1, 1,9 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 380
201	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,02; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,09; Tiempo de Retención: 1,53 min. Método de Preparación 1: 63 mg, 84 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,04 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,60-3,59 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,83-2,56 (m, 3H), 2,26-1,99 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,84-1,71 (m, 3H), 1,69-1,54 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 97
202	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 511,23; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 510,92; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 62 mg, 85 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,03 (m, 4H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (br s, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,81-2,57 (m, 3H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 6H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 2H), 0,50-0,36 (m, 2H), 0,30 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 500
203	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,4 %; Masa Observada: 525,11; Tiempo de Retención: 1,15 min. (Método 2): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 525,21; Tiempo de Retención: 1,31 min. Método de Preparación 1: 29 mg, 48 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10-7,97 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,44 (br s, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 2,12 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 1,88 (br t, J=11,0 Hz, 2H), 1,79-1,55 (m, 6H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,83-0,70 (m, 1H), 0,39 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
204	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 540,93; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 540,93; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 47 mg, 75 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-7,98 (m, 4H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,13-7,00 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,83 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,63 (br d, J=6,7 Hz, 3H), 2,55 (s, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 1,99-1,82 (m, 4H), 1,81-1,63 (m, 4H), 1,56-1,41 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 780
205	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 525,24; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 525,26; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 2: 19 mg, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,04 (m, 4H), 7,50-7,36 (m, 1H), 7,18-7,00 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,67-3,53 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,51 (br s, 2H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,26-2,09 (m, 6H), 2,08-1,87 (m, 4H), 1,83-1,65 (m, 2H) (cinco protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
206	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 526,93; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 526,94; Tiempo de Retención: 1,17 min. Método de Preparación 2: 31 mg, 36 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,09 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 4,78-4,66 (m, 4H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,07-1,87 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 840

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
207	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 555,28; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 554,97; Tiempo de Retención: 1,22 min. Método de Preparación 2: 22 mg, 25 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,09 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,03 (s, 5H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,52-2,49 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,09-1,91 (m, 6H), 1,77-1,61 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
208	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 93,1 %; Masa Observada: 528,93; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 93,4 %; Masa Observada: 528,93; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 54 mg, 83 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,03 (m, 4H), 7,44-7,26 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 3H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 4H), 1,54-1,39 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 940
209	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,27; Tiempo de Retención: 1,40 min. (Método 2): Pureza: 98,8 %; Masa Observada: 552,99; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 7,5 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,06 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,51 (br s, 3H), 2,33-2,09 (m, 4H), 1,85 (br d, J=12,8 Hz, 4H), 1,76-1,48 (m, 9H), 0,89 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 81
210	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96 %; Masa Observada: 552,96; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 96,1 %; Masa Observada: 553,22; Tiempo de Retención: 1,74 min. Método de Preparación 1: 7,3 mg, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,59-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,63 (br s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,98-1,59 (m, 11H), 0,97-0,84 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120
211	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 580,96; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,18; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 3,9 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,07 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H), 3,92-3,80 (m, 3H), 3,73-3,60 (m, 3H), 3,58-3,39 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,74-2,61 (m, 4H), 2,27-2,18 (m, 3H), 1,86-1,61 (m, 6H), 1,60-1,48 (m, 4H), 1,35-1,22 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
212	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96 %; Masa Observada: 581,29; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 98 %; Masa Observada: 580,95; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 20 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (q, J=8,3 Hz, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,07 (br d, J=12,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 3H), 2,47-2,34 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 10H), 1,74 (br s, 4H), 1,69 (br s, 4H), 1,31-1,19 (m, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 460
213	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,5 %; Masa Observada: 552,92; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 553,21; Tiempo de Retención: 1,23 min. Método de Preparación 1: 8,9 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,04 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (br d, J=13,1 Hz, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,35-4,29 (m, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,89 (br s, 3H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,75-1,56 (m, 3H), 1,56-1,36 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 340
214	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 553,23; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 552,94; Tiempo de Retención: 1,28 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 20 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,04 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,01 (br s, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 8H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,70-1,59 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 4700
215	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,97; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 551,26; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 9,9 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (q, J=8,4 Hz, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,06 (br d, J=12,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,21 (br s, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 6H), 1,71-1,49 (m, 9H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 70

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
216	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,4 %; Masa Observada: 551,24; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 550,95; Tiempo de Retención: 1,54 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,27-3,15 (m, 3H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,03-1,72 (m, 16H), 1,71-1,55 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
217	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 551,16; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 551,16; Tiempo de Retención: 1,36 min. Método de Preparación 1: 13 mg, 22 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07-7,88 (m, 4H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,53-3,33 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 7H), 0,79-0,70 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), 0,01 (br d, J=4,0 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
218	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,97; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,98; Tiempo de Retención: 1,60 min. Método de Preparación 1: 9,4 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13-7,81 (m, 4H), 7,42-7,09 (m, 1H), 7,01-6,83 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 4H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,73 (br d, J=12,5 Hz, 11H), 1,61-1,48 (m, 2H), 0,79-0,69 (m, 1H), 0,38-0,25 (m, 2H), 0,07-0,07 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140
219	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 538,95; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 538,99; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 1: 4,5 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,43 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 8,10 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,40 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,14 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,75 (br s, 5H), 1,66-1,47 (m, 7H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 65
220	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 539,37; Tiempo de Retención: 1,14 min. (Método 2): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 538,93; Tiempo de Retención: 1,56 min. Método de Preparación 2: 5,5 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,45 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 8,13 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,17 (br d, J=3,4 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,51 (br s, 6H), 2,34-1,91 (m, 12H), 0,99 (br d, J=6,1 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 680
221	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 526,95; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 526,96; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 56 mg, 60 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,09 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 9H), 2,21-1,95 (m, 3H), 1,94-1,69 (m, 8H), 1,64-1,51 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 350
222	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,5 %; Masa Observada: 511,24; Tiempo de Retención: 0,87 min. (Método 2): Pureza: 93,6 %; Masa Observada: 510,88; Tiempo de Retención: 1,3 min. Método de Preparación 2: 78 mg, 60 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,10 (m, 4H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (br d, J=11,3 Hz, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,51 (br s, 3H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 4H), 2,00-1,77 (m, 2H), 0,96-0,70 (m, 5H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
223	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,94; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,96; Tiempo de Retención: 1,36 min. Método de Preparación 1: 23 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,08 (m, 4H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,59-3,44 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,46-2,32 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,83 (br s, 8H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 290
224	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 525,21; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 525,22; Tiempo de Retención: 1,32 min. Método de Preparación 1: 22 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 4H), 7,53 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,38 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 5H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,73 (br s, 6H), 1,51-1,35 (m, 2H), 0,81-0,68 (m, 1H), 0,44-0,32 (m, 2H), 0,01 (br d, J=2,1 Hz, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 190

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
225	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,1 %; Masa Observada: 527,22; Tiempo de Retención: 0,85 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 526,92; Tiempo de Retención: 1,17 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 17 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 5H), 3,31 (s, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,94-1,71 (m, 7H), 1,59-1,46 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 5400
226	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 554,99; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 97,1 %; Masa Observada: 555,05; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 9,8 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,00 (m, 4H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,07-2,85 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 4H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,86-1,72 (m, 6H), 1,68 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 1,49-1,37 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 900
227	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 529,22; Tiempo de Retención: 0,87 min. (Método 2): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 529,22; Tiempo de Retención: 1,21 min. Método de Preparación 1: 8,8 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,08 (m, 4H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,48 (br s, 2H), 2,40-2,26 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,82 (br s, 6H), 1,58-1,41 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 410
228	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,28; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 553,28; Tiempo de Retención: 1,29 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,06 (m, 4H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,45-2,21 (m, 4H), 1,99-1,55 (m, 14H), 0,96-0,84 (m, 8H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 69
229	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 552,97; Tiempo de Retención: 1,62 min. (Método 2): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 553,32; Tiempo de Retención: 1,61 min. Método de Preparación 1: 5,5 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s, 4H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,47 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,55-3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,05 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 2,01-1,74 (m, 13H), 1,73-1,57 (m, 3H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 95
230	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,98; Tiempo de Retención: 1,37 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,99; Tiempo de Retención: 1,36 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,00 (s, 4H), 7,50 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,20 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,67 (br s, 4H), 1,53 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 1,48-1,38 (m, 4H), 0,74 (br s, 1H), 0,38-0,30 (m, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 36
231	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 550,98; Tiempo de Retención: 1,52 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 550,99; Tiempo de Retención: 1,51 min. Método de Preparación 1: 20 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,87 (s, 4H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,49-3,31 (m, 4H), 3,16-3,10 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,86 (br d, J=7,0 Hz, 4H), 1,80 (br s, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 7H), 0,78-0,66 (m, 1H), 0,31 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,0 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 58
232	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96 %; Masa Observada: 550,97; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 550,96; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,09 (m, 4H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,02 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 2,88 (br s, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,91-1,74 (m, 11H), 1,70-1,53 (m, 7H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 45
233	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 550,97; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 551,29; Tiempo de Retención: 1,50 min. Método de Preparación 1: 8,9 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,03 (m, 4H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 3H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,04-1,73 (m, 18H), 1,72-1,55 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 58

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
234	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 553,37; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 553,24; Tiempo de Retención: 1,14 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,07 (m, 4H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,80 (br s, 6H), 1,58 (br d, J=1,2 Hz, 5H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150
235	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,27; Tiempo de Retención: 1,31 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,04; Tiempo de Retención: 1,31 min. Método de Preparación 1: 7,0 mg, 5 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,09 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 4,54 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,99 (br d, J=2,7 Hz, 3H), 1,94-1,68 (m, 11H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1700
236	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 580,98; Tiempo de Retención: 1,29 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 580,99; Tiempo de Retención: 1,29 min. Método de Preparación 1: 21 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,08 (m, 4H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 7H), 3,30 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 6H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,61-1,51 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 99
237	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,7 %; Masa Observada: 581,04; Tiempo de Retención: 1,42 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 580,99; Tiempo de Retención: 1,41 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,08 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,89 (s, 22H), 1,33-1,23 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 87
238	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,1 %; Masa Observada: 554,96; Tiempo de Retención: 1,32 min. (Método 2): Pureza: 96 %; Masa Observada: 555,01; Tiempo de Retención: 1,31 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,06 (m, 4H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,46 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 4H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 58
239	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97 %; Masa Observada: 554,99; Tiempo de Retención: 1,43 min. (Método 2): Pureza: 97 %; Masa Observada: 555,00; Tiempo de Retención: 1,44 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 9 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,59 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,34-3,21 (m, 7H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 17H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 290
240	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 527,00; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 96,3 %; Masa Observada: 527,38; Tiempo de Retención: 1,38 min. Método de Preparación 1: 51 mg, 54 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 4H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 3H), 2,41-2,28 (m, 3H), 2,06-2,00 (m, 3H), 1,90-1,71 (m, 8H), 1,54-1,45 (m, 2H), 0,84 (br d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120
241	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 511,37; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 511,21; Tiempo de Retención: 1,29 min. Método de Preparación 1: 31 mg, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,09 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,99 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,15 (br t, J=11,2 Hz, 2H), 1,88-1,72 (m, 6H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 0,44-0,37 (m, 2H), 0,31-0,25 (m, 2H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1700

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
242	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 525,15; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 524,96; Tiempo de Retención: 1,44 min. Método de Preparación 1: 30 mg, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11-7,98 (m, 4H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 3,01-2,92 (m, 3H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,42 (br s, 2H), 2,23 (br d, J=11,6 Hz, 3H), 2,13 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 1,90 (br s, 2H), 1,79-1,61 (m, 5H), 1,49-1,39 (m, 2H), 0,82-0,71 (m, 1H), 0,39 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 160
243	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,95; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 525,24; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,09 (m, 4H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,49 (br s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,40-2,13 (m, 5H), 1,90 (br s, 4H), 1,83-1,54 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 940
244	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,20; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,19; Tiempo de Retención: 1,25 min. Método de Preparación 1: 30 mg, 44 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,55 (s, 5H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 7H), 1,57-1,46 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 3600
245	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 554,96; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 555,25; Tiempo de Retención: 1,30 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 23 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,07 (m, 4H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,12-2,84 (m, 5H), 2,44-2,34 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 2H), 1,82 (br d, J=2,4 Hz, 8H), 1,54-1,35 (m, 5H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1100
246	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 529,35; Tiempo de Retención: 0,96 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 529,01; Tiempo de Retención: 1,36 min. Método de Preparación 1: 7,2 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,00 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,92 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 2,84 (br s, 1H), 2,51 (br s, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,32-2,20 (m, 3H), 1,94 (br s, 2H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,46 (br d, J=9,2 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 400
247	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 552,99; Tiempo de Retención: 1,50 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,33; Tiempo de Retención: 1,49 min. Método de Preparación 1: 29 mg, 26 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,07 (m, 4H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,68-3,56 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,17 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 1,92-1,50 (m, 6H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 30
248	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 552,99; Tiempo de Retención: 1,67 min. (Método 2): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 553,01; Tiempo de Retención: 1,66 min. Método de Preparación 1: 30 mg, 26 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12 (s, 4H), 7,60 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,51 (br s, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,11-1,57 (m, 16H), 0,89 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 78
249	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 550,99; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 97,6 %; Masa Observada: 551,38; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 21 mg, 19 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02 (s, 4H), 7,50 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,79 (s, 5H), 1,44 (br s, 8H), 0,84-0,66 (m, 1H), 0,40-0,27 (m, 2H), 0,07-0,11 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 32

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
250	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 550,98; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 551,02; Tiempo de Retención: 1,59 min. Método de Preparación 1: 20 mg, 18 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,01-7,95 (m, 4H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,17 (s, 4H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,17 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 1,85 (br s, 2H), 1,79-1,66 (m, 11H), 1,61 (br s, 2H), 0,81-0,69 (m, 1H), 0,33 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
251	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 550,96; Tiempo de Retención: 1,44 min. (Método 2): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 551,00; Tiempo de Retención: 1,44 min. Método de Preparación 1: 23 mg, 20 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,06 (m, 4H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 3,00 (br d, J=10,1 Hz, 2H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,23 (br t, J=11,0 Hz, 2H), 1,99 (br d, J=5,5 Hz, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,86-1,50 (m, 16H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 71
252	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 92,9 %; Masa Observada: 551,15; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 93,5 %; Masa Observada: 551,26; Tiempo de Retención: 1,49 min. Método de Preparación 1: 32 mg, 27 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,07 (m, 4H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 5H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,03-1,55 (m, 19H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 59
253	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 552,96; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 553,37; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,07 (m, 4H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 4,64-4,49 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73-3,60 (m, 1H), 3,54-3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,11 (br d, J=1,2 Hz, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 6H), 1,65-1,49 (m, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 280
254	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 552,96; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 553,37; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,07 (m, 4H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 4,54 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,01 (br s, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,98-1,67 (m, 15H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 5300
255	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 580,99; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,27; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,08 (m, 4H), 7,61 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,51 (br s, 3H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,79 (br s, 8H), 1,67-1,41 (m, 6H), 1,27 (br d, J=10,7 Hz, 2H) (cinco protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 72
256	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,3 %; Masa Observada: 581,01; Tiempo de Retención: 1,47 min. (Método 2): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 581,01; Tiempo de Retención: 1,47 min. Método de Preparación 1: 31 mg, 26 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,06 (m, 4H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,55 (m, 7H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,29 (s, 5H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,96-1,70 (m, 14H), 1,38-1,27 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 320
257	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 554,97; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 554,96; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 1: 22 mg, 20 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,09 (m, 4H), 7,66-7,60 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,33 (d, J=16,8 Hz, 5H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 7H), 2,32-1,94 (m, 12H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 49
258	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 554,99; Tiempo de Retención: 1,49 min. (Método 2): Pureza: 95,8 %; Masa Observada: 555,31; Tiempo de Retención: 1,49 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 30 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,05 (m, 4H), 7,59 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J=10,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,39 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,81 (br s, 1H), 2,42 (br t, J=6,1 Hz, 2H), 2,36 (br d, J=5,8 Hz, 1H), 1,99-1,61 (m, 14H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 100

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
259	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 526,95; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,27; Tiempo de Retención: 1,47 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,02 (m, 4H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,11-2,88 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,51 (br s, 8H), 2,28-2,04 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,92-1,68 (m, 7H), 1,59 (br d, J=2,4 Hz, 3H), 1,31-1,19 (m, 1H), 0,88 (br d, J=6,1 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 500
260	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 511,20; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 510,91; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 2: 13 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,06 (m, 4H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,71-3,52 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,29-3,14 (m, 1H), 2,87-2,68 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,51 (br s, 4H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,19-1,88 (m, 6H), 0,94 (br s, 2H), 0,83 (br d, J=7,0 Hz, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 660
261	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,95; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 525,24; Tiempo de Retención: 1,20 min. Método de Preparación 2: 56 mg, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,01 (br d, J=6,7 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (br s, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,19-1,96 (m, 6H), 1,14-1,04 (m, 1H), 0,67 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,39 (br d, J=4,0 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150
262	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,96; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 524,97; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 2: 44 mg, 34 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,06 (m, 4H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 4H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,27-2,01 (m, 8H), 1,95 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 1,85-1,67 (m, 2H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170
263	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 526,95; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 527,19; Tiempo de Retención: 1,21 min. Método de Preparación 2: 63 mg, 49 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,05 (m, 4H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 4H), 4,32-4,16 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 7H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,07 (br s, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1800
264	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 555,35; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 95,2 %; Masa Observada: 554,96; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 2: 94 mg, 71 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,05 (m, 4H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 3H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,51 (br s, 6H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 5H), 1,80-1,61 (m, 2H) (cinco protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 280
265	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97 %; Masa Observada: 529,22; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 97 %; Masa Observada: 528,94; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 39 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,04 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,17 (d, J=5,0 Hz, 3H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,92 (br d, J=11,5 Hz, 2H), 2,51 (br s, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,76 (br d, J=1,2 Hz, 5H), 1,52-1,40 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1000
266	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 553,15; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 552,98; Tiempo de Retención: 1,32 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,02 (m, 4H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,14-2,92 (m, 3H), 2,42-2,13 (m, 5H), 1,91 (br s, 3H), 1,78 (br d, J=4,0 Hz, 8H), 0,90 (br d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 97
267	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,1 %; Masa Observada: 553,18; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 553,07; Tiempo de Retención: 1,53 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,03 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,52 (br d, J=4,9 Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,87-1,58 (m, 8H), 1,15 (s, 3H), 0,95-0,85 (m, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 350

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
268	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,97; Tiempo de Retención: 1,39 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 550,99; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03-7,89 (m, 4H), 7,43-7,30 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,87 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,37 (br s, 4H), 2,28-2,17 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,57-1,40 (m, 6H), 0,77-0,66 (m, 1H), 0,33 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=3,4 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 60
269	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 551,26; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 550,94; Tiempo de Retención: 1,56 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97-7,87 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46-3,31 (m, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,26 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,81 (br d, J=6,4 Hz, 6H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 5H), 0,78-0,70 (m, 1H), 0,34-0,30 (m, 2H), 0,04-0,03 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180
270	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 551,30; Tiempo de Retención: 1,4 min. (Método 2): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 550,99; Tiempo de Retención: 1,4 min. Método de Preparación 1: 22 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,04 (m, 4H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 4H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,22 (br d, J=9,5 Hz, 2H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,88-1,51 (m, 10H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 65
271	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 551,08; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 95 %; Masa Observada: 551,27; Tiempo de Retención: 1,45 min. Método de Preparación 1: 17 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,03 (m, 4H), 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,20 (br t, J=7,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,07-1,73 (m, 17H), 1,72-1,48 (m, 4H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 410
272	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 552,95; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 96,3 %; Masa Observada: 553,22; Tiempo de Retención: 1,21 min. Método de Preparación 1: 8,2 mg, 5 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,05 (m, 4H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,53 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,30 (t, J=5,7 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,00 (br s, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,43 (br s, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,82-1,68 (m, 9H) (tres protones oscurecidos).
273	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 553,13; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,16; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 8,6 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,04 (m, 4H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 3,03-2,86 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 6H), 1,64-1,48 (m, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 300
274	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 580,98; Tiempo de Retención: 1,31 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 581,01; Tiempo de Retención: 1,31 min. Método de Preparación 1: 25 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,06 (m, 4H), 7,50 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,21 (br t, J=7,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,86-1,74 (m, 8H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,36-1,23 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 51
275	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 581,01; Tiempo de Retención: 1,43 min. (Método 2): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 580,97; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,06 (m, 4H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,32 (s, 4H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,02-1,73 (m, 14H), 1,47-1,25 (m, 4H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 89
276	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,2 %; Masa Observada: 554,98; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 555,38; Tiempo de Retención: 1,29 min. Método de Preparación 1: 25 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,06 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,21 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,54-3,38 (m, 5H), 3,31 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,79-1,48 (m, 7H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
277	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 91,9 %; Masa Observada: 554,96; Tiempo de Retención: 0,95 min. (Método 2): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 555,26; Tiempo de Retención: 1,39 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-7,97 (m, 4H), 7,49 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,20 (br t, J=7,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,51 (br s, 3H), 2,41 (br t, J=6,0 Hz, 5H), 1,95-1,64 (m, 12H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
278	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 527,03; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 95,6 %; Masa Observada: 527,20; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 1: 20 mg, 35 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,10 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 3H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 58
279	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,60; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,50; Tiempo de Retención: 1,06 min. Método de Preparación 2: 32 mg, 40 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,11 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 4,73 (br d, J=6,1 Hz, 4H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 3H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,07 (br s, 4H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1200
280	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 555,60; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 555,60; Tiempo de Retención: 1,11 min. Método de Preparación 2: 21 mg, 26 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,07 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73-3,53 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,26-2,94 (m, 2H), 2,55 (s, 5H), 2,51 (s, 4H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 8H), 1,75-1,62 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 73
281	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 529,50; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 529,20; Tiempo de Retención: 1,1 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,04 (m, 4H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 3H), 1,99 (br d, J=1,5 Hz, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,85 (br d, J=10,4 Hz, 2H), 1,75 (br d, J=11,9 Hz, 4H), 1,54-1,42 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120
282	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,33 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10-7,93 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,18 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 5H), 1,66-1,38 (m, 8H), 0,77-0,70 (m, 1H), 0,34 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
283	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-7,97 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,63-2,51 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,13 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 14H), 0,80-0,69 (m, 1H), 0,34 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,9 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 16
284	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 99,4 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,41 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 9 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,06 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,19 (br s, 4H), 1,94-1,81 (m, 4H), 1,81-1,50 (m, 9H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
285	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,05 min. (Método 2): Pureza: 93,8 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,62 min. Método de Preparación 1: 14 mg, 9 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (d, J=5,8 Hz, 4H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,14-1,51 (m, 17H), 0,92-0,85 (m, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 250
286	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 90 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 86,1 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,17 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,01 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,10-6,96 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 3H), 2,47-2,37 (m, 1H), 1,99-1,62 (m, 16H), 1,61-1,49 (m, 1H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 41
287	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,6 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 553,10; Tiempo de Retención: 1,21 min. Método de Preparación 1: 9 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,08 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70-3,56 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,81 (br d, J=1,5 Hz, 7H), 1,63-1,48 (m, 5H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 100
288	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 0,97 min. (Método 2): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 20 mg, 14 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,03 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,78 (br s, 10H), 1,59-1,44 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 2H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
289	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 1,54 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,09 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,29-4,08 (m, 2H), 3,94 (s, 5H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 5H), 2,32-1,93 (m, 12H), 1,74-1,54 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 1H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 29
290	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 555,20; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 99,3 %; Masa Observada: 555,20; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,08 (m, 4H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 2H), 2,54-2,51 (m, 5H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 4H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,53 (br d, J=7,9 Hz, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150
291	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 555,20; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 555,20; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 5 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,08 (m, 4H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,08-6,93 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,25 (s, 4H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 1,91 (s, 11H), 1,77-1,64 (m, 4H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 57
292	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,4 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,09 min. (Método 2): Pureza: 92,9 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 1: 18 mg, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,06 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,01 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,86-1,47 (m, 16H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150
293	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 95,2 %; Masa Observada: 551,10; Tiempo de Retención: 1,65 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,10 (m, 4H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 9H), 1,82-1,53 (m, 14H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 11

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
294	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,30; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,30; Tiempo de Retención: 1,15 min. Método de Preparación 1: 30 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,05 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,89 (br d, J=9,5 Hz, 3H), 2,77-2,56 (m, 6H), 2,38 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 1,89-1,44 (m, 11H), 1,00 (dd, J=6,4, 4,0 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 55. Analítico quiral (Método SFC 6): Pureza: 99 %
295	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,30; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 527,40; Tiempo de Retención: 1,18 min. Método de Preparación 1: 9,9 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12-8,03 (m, 4H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,56 (br t, J=5,2 Hz, 3H), 2,25 (br d, J=6,1 Hz, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,75 (br s, 11H), 0,81-0,73 (m, 1H), 0,43-0,33 (m, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 24. Analítico quiral (Método SFC 6): Pureza: 95 %
296	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,40; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 541,30; Tiempo de Retención: 1,36 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,09 (m, 4H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67-3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,09-2,89 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,27-1,68 (m, 11H), 1,17 (s, 2H), 0,97 (dd, J=6,4, 3,1 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 22. Analítico quiral (Método SFC 6): Pureza: >99 %; RT: 39 min.
297	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 541,30; Tiempo de Retención: 0,94 min. (Método 2): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 541,20; Tiempo de Retención: 1,37 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,09 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71-3,36 (m, 1H), 3,28-2,90 (m, 5H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,41-1,72 (m, 12H), 1,17 (t, J=7,3 Hz, 2H), 0,98 (dd, J=6,4, 3,1 Hz, 6H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 23. Analítico quiral (Método SFC 6): Pureza: >96 %; RT: 45 min.
298	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,20; Tiempo de Retención: 1,25 min. Método de Preparación 1: 60 mg, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,02-7,93 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,84-2,72 (m, 3H), 2,66 (br s, 6H), 2,24 (br d, J=8,9 Hz, 2H), 1,77-1,37 (m, 11H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,74 (br s, 2H), 0,35 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,3 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 58. Analítico quiral (Método SFC 7): Pureza: >99 %; RT: 15,6 min.
299	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,26 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,01 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,56 (br t, J=5,2 Hz, 5H), 2,33-2,21 (m, 4H), 1,84 (s, 1H), 1,80-1,41 (m, 10H), 0,76 (br s, 1H), 0,42-0,34 (m, 2H), 0,03--0,03 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 3,3. Analítico quiral (Método SFC 7): Pureza: 94 %; RT: 18,8 min.
300	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 97,7 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 1,2 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,08 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,01 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 5H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,61 (br s, 6H), 2,46-2,31 (m, 2H), 1,88-1,67 (m, 7H), 1,60 (br d, J=12,8 Hz, 4H), 1,50-1,37 (m, 3H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 20. Analítico quiral (Método SFC 1): Pureza: >95 %; RT: 19,86 min.
301	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 96,6 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 1,2 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,06 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 6H), 2,43-2,30 (m, 2H), 1,81 (br s, 7H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,49-1,36 (m, 3H) (cinco protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 48. Analítico quiral (Método SFC 1): Pureza: >95 %; RT: 25,90 min.

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
302	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 543,20; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 543,20; Tiempo de Retención: 1,14 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,07 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,07-6,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,56-3,40 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,95 (br d, J=4,0 Hz, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 6H), 2,49-2,40 (m, 2H), 1,89-1,46 (m, 10H), 1,21-1,11 (m, 1H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 48. Analítico quiral (Método SFC 8): Pureza: >99 %; RT: 24,1 min.
303	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 543,20; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 543,20; Tiempo de Retención: 1,14 min. Método de Preparación 1: 16 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,05 (m, 4H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,95 (br s, 2H), 2,81 (br s, 2H), 2,74-2,60 (m, 5H), 2,55-2,40 (m, 6H), 1,91-1,46 (m, 9H), 1,31-1,12 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 14. Analítico quiral (Método SFC 8): Pureza: >93 %; RT: 27,5 min.
304	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 537,30; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 537,30; Tiempo de Retención: 1,2 min. Método de Preparación 1: 9,7 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16-8,06 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 4,52 (t, J=6,1 Hz, 2H), 4,36 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 6H), 1,89-1,56 (m, 9H), 1,55-1,44 (m, 1H) (cinco protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180. Analítico quiral (Método SFC 9): Pureza: >95 %; RT: 22,51 min.
305	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 537,30; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 537,30; Tiempo de Retención: 1,2 min. Método de Preparación 1: 9,2 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,05 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 2,47-2,26 (m, 6H), 1,89-1,44 (m, 10H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 90. Analítico quiral (Método SFC 9): Pureza: >95 %; RT: 27,11 min.
306	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 565,30; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 565,30; Tiempo de Retención: 1,23 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,06 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,72 (br s, 3H), 2,67-2,55 (m, 5H), 2,46-2,34 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 7H), 1,67-1,52 (m, 4H), 1,51-1,35 (m, 3H) (seis protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 17. Analítico quiral (Método SFC 3): Pureza: >95 %; RT: 12,40 min.
307	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 565,30; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 99,4 %; Masa Observada: 565,40; Tiempo de Retención: 1,23 min. Método de Preparación 1: 15 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14-8,06 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,89 (s, 5H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 7H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,79 (br s, 7H), 1,66-1,52 (m, 4H), 1,51-1,33 (m, 4H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 3,5. Analítico quiral (Método SFC 3): Pureza: >95 %; RT: 15,06 min.
308	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 90 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,16 min. Método de Preparación 1: 13 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,04 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,98-2,86 (m, 4H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,66 (br s, 6H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,82 (br s, 10H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,2 Hz, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 6,7. Analítico quiral (Método SFC 4): Pureza: >95 %; RT: 32,2 min.
309	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 89,2 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,16 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,05 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,90 (br d, J=7,3 Hz, 4H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 6H), 2,47 (br s, 2H), 1,94-1,47 (m, 10H), 1,24 (br s, 1H), 1,17 (br t, J=7,0 Hz, 3H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 34. Analítico quiral (Método SFC 4): Pureza: >95 %; RT: 37,5 min.

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
310	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,20; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,10; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 11 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-7,99 (m, 4H), 7,58-7,44 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 4,02 (br s, 3H), 3,54-3,19 (m, 5H), 3,01-2,86 (m, 2H), 2,80-2,62 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 5H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,79 (br d, J=15,3 Hz, 10H), 0,95-0,68 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 47. Analítico quirál (Método SFC 2): Pureza: >99 %; RT: 12,49 min.
311	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,20; Tiempo de Retención: 0,99 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,10; Tiempo de Retención: 1,43 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,03 (m, 4H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 4,02 (br s, 3H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,32 (br s, 3H), 2,97 (br d, J=1,5 Hz, 2H), 2,59 (br s, 4H), 2,23 (br s, 2H), 1,97-1,43 (m, 11H), 0,87 (br s, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 72. Analítico quirál (Método SFC 2): Pureza: >98 %; RT: 16,62 min.
312	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,19 min. Método de Preparación 1: 5,6 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,03 (m, 4H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,02 (br s, 3H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,96 (br d, J=4,9 Hz, 9H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,67-1,47 (m, 6H), 1,21-1,15 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 64. Analítico quirál (Método SFC 5): Pureza: >99 %; RT: 16,70 min.
313	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,3; Tiempo de Retención: 0,92 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 539,30; Tiempo de Retención: 1,18 min. Método de Preparación 1: 8,2 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,04 (m, 4H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,11-2,88 (m, 5H), 2,86-2,60 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,96-1,68 (m, 7H), 1,67-1,46 (m, 5H), 1,30-1,18 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 69. Analítico quirál (Método SFC 5): Pureza: >90 %; RT: 18,45 min.
314	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,20; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,30; Tiempo de Retención: 1,2 min. Método de Preparación 1: 9 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,03 (m, 4H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,44 (br s, 3H), 2,39-2,19 (m, 3H), 1,77 (br s, 10H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 190. Analítico quirál (Método SFC 9): Pureza: >95 %; RT: 8,53 min.
315	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,20; Tiempo de Retención: 0,89 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 541,30; Tiempo de Retención: 1,2 min. Método de Preparación 1: 9 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17-8,04 (m, 4H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 1H), 4,59-4,47 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,96 (br s, 3H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 3H), 1,91-1,44 (m, 7H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150. Analítico quirál (Método SFC 9): Pureza: >95 %; RT: 10,98 min.
316	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 569,20; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 1,14 min. Método de Preparación 1: 6,2 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,05 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 3H), 3,98-3,85 (m, 4H), 3,43-3,29 (m, 6H), 3,03-2,89 (m, 4H), 2,85-2,71 (m, 4H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,70-1,44 (m, 7H), 1,27-1,19 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 14. Analítico quirál (Método SFC 5): Pureza: >99 %; RT: 12,27 min.
317	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 0,91 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 569,30; Tiempo de Retención: 1,14 min. Método de Preparación 1: 10 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,00 (m, 4H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 4,02 (br s, 3H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 3H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,80-2,61 (m, 3H), 1,77 (br d, J=2,1 Hz, 4H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,24 (br s, 6H), 0,92-0,81 (m, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 18. Analítico quirál (Método SFC 5): Pureza: >90 %; RT: 14,29 min.

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
318	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 543,3; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 543,3; Tiempo de Retención: 1,604 min. Método de Preparación 1: 55 mg, 66 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,02 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,79-6,71 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 3H), 2,58-2,54 (m, 7H), 2,45-2,28 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 5H), 1,70-1,54 (m, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
319	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,20; Tiempo de Retención: 1,14 min. (Método 2): Pureza: 95,8 %; Masa Observada: 553,60; Tiempo de Retención: 1,55 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 36 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,29 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,03 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,86-2,86 (m, 1H), 2,69 (br s, 1H), 2,54-2,51 (m, 3H), 2,37-2,25 (m, 3H), 2,03 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 1,90-1,82 (m, 4H), 1,75 (br d, J=13,1 Hz, 5H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,17 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H), 0,66 (br s, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 94
320	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 87,8 %; Masa Observada: 551,30; Tiempo de Retención: 1,0 min. (Método 2): Pureza: 85,9 %; Masa Observada: 551,20; Tiempo de Retención: 1,24 min. Método de Preparación 1: 1,2 mg, 1 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,29-8,16 (m, 2H), 8,12-7,96 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,96 (br s, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,31-2,14 (m, 3H), 2,09 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 1,91-1,76 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,63 (s, 4H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,11 (br s, 2H), 0,84-0,72 (m, 1H), 0,60 (br s, 2H), 0,45-0,32 (m, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 77
321	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 1,35 min. Método de Preparación 1: 12 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37-8,24 (m, 2H), 8,19-8,04 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,09-6,95 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 3H), 2,67 (br s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,33-2,17 (m, 3H), 2,08 (br t, J=11,1 Hz, 2H), 1,93-1,54 (m, 9H), 1,52-1,29 (m, 4H), 1,17 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br s, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 36
322	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 579,20; Tiempo de Retención: 1,14 min. (Método 2): Pureza: 92,5 %; Masa Observada: 579,40; Tiempo de Retención: 1,51 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 19 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,32-8,24 (m, 2H), 8,15-8,04 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,00 (br s, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 4H), 1,93-1,79 (m, 4H), 1,73-1,47 (m, 9H), 1,16 (br d, J=6,0 Hz, 2H), 0,88 (d, J=6,5 Hz, 6H), 0,65 (br s, 2H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 12
323	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,8 %; Masa Observada: 579,40; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 579,40; Tiempo de Retención: 1,71 min. Método de Preparación 1: 28 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,21 (m, 2H), 8,15-8,03 (m, 2H), 7,43-7,28 (m, 1H), 7,11-6,94 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 13H), 1,77-1,59 (m, 6H), 1,16 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 0,88 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,65 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 60
324	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 577,20; Tiempo de Retención: 1,18 min. (Método 2): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 577,20; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 2: 35 mg, 14 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31-8,25 (m, 2H), 8,14-8,04 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 4,33-4,13 (m, 2H), 3,96-3,74 (m, 2H), 3,66-3,47 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,23-3,02 (m, 2H), 2,91 (br s, 1H), 2,38-1,87 (m, 12H), 1,20-1,03 (m, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H), 0,45-0,33 (m, 2H) (cuatro protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 42
325	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 557,30; Tiempo de Retención: 1,02 min. (Método 2): Pureza: 99,5 %; Masa Observada: 557,50; Tiempo de Retención: 1,46 min. Método de Preparación 1: 35 mg, 20 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25-8,10 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 6,95-6,82 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,20 (s, 4H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,14 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,83-1,52 (m, 12H), 1,05 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 0,80-0,67 (m, 1H), 0,53 (br d, J=1,8 Hz, 2H), 0,34 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 0,01 (br d, J=4,6 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 15

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
326	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 93,9 %; Masa Observada: 577,40; Tiempo de Retención: 1,11 min. (Método 2): Pureza: 95 %; Masa Observada: 577,40; Tiempo de Retención: 1,42 min. Método de Preparación 1: 42 mg, 23 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,22 (m, 2H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,20 (br s, 1H), 2,98 (br d, J=11,0 Hz, 3H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,20 (br t, J=11,0 Hz, 2H), 1,98 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,86-1,47 (m, 16H), 1,17 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 0,65 (br s, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 23
327	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 577,20; Tiempo de Retención: 1,14 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 577,20; Tiempo de Retención: 1,68 min. Método de Preparación 2: 27 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,22 (m, 2H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,67-3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,16-2,90 (m, 1H), 2,81-2,47 (m, 7H), 2,34-1,86 (m, 13H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,16 (br d, J=6,7 Hz, 3H), 0,67 (br s, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 110
328	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 607,20; Tiempo de Retención: 1,08 min. (Método 2): Pureza: 90,4 %; Masa Observada: 607,40; Tiempo de Retención: 1,34 min. Método de Preparación 1: 32 mg, 16 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35-8,22 (m, 2H), 8,15-8,04 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 1H), 3,85 (br dd, J=7,5, 3,1 Hz, 3H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,16 (br s, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,87-1,42 (m, 14H), 1,34-1,10 (m, 4H), 0,65 (br s, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 12
329	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 607,30; Tiempo de Retención: 1,04 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 607,20; Tiempo de Retención: 1,52 min. Método de Preparación 1: 26 mg, 14 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34-8,23 (m, 2H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 6H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 20H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,17 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 0,66 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 28
330	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,2 %; Masa Observada: 523,3; Tiempo de Retención: 0,585 min. Método de Preparación 3: 15 mg, 18 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,28-3,11 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,09-2,91 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,70-2,30 (m, 3H), 2,22-1,45 (m, 14H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1400
331	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,0 %; Masa Observada: 523,2; Tiempo de Retención: 0,597 min. Método de Preparación 3: 52 mg, 36 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15-8,05 (m, 4H), 7,49 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 3H), 2,00 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,87-1,72 (m, 9H), 1,54-1,40 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140
332	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,3 %; Masa Observada: 521,3; Tiempo de Retención: 0,904 min. Método de Preparación 3: 2,2 mg, 2 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,33-3,32 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,01-1,77 (m, 12H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 170
333	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 99 %; Masa Observada: 521,3; Tiempo de Retención: 0,954 min. Método de Preparación 3: 6,3 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,88-1,50 (m, 12H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 330
334	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,5 %; Masa Observada: 533,3; Tiempo de Retención: 0,613 min. Método de Preparación 3: 6,3 mg, 5 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,45-2,15 (m, 9H), 2,15-1,90 (m, 9H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 300

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
335	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 533,2; Tiempo de Retención: 0,63 min. Método de Preparación 3: 22 mg, 15 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,37-8,36 (m, 2H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,60 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,45 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,03-1,69 (m, 12H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,61-0,56 (m, 2H), 0,24-0,20 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
336	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 93,8 %; Masa Observada: 533,3; Tiempo de Retención: 1,077 min. Método de Preparación 3: 6,7 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,17-8,15 (m, 2H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,12-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33-2,31 (m, 1H), 2,15 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 12H), 0,79-0,71 (m, 1H), 0,39-0,34 (m, 2H), 0,03-0,01 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 77
337	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 94,4 %; Masa Observada: 539,2; Tiempo de Retención: 0,605 min. Método de Preparación 3: 46 mg, 57 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,10 (t, <i>J</i> = 7,2, 7,5 Hz, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,13-2,94 (m, 4H), 2,80-2,58 (m, 5H), 2,52-2,35 (m, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 8H), 1,73-1,55 (m, 7H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 53
338	LC/MS Analítico (Método 9): Pureza: 97,9 %; Masa Observada: 539,4; Tiempo de Retención: 0,787 min. Método de Preparación 3: 22 mg, 27 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,10 (t, <i>J</i> = 7,8, 7,5 Hz, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39-3,02 (m, 8H), 2,76-8,2,62 (m, 4H), 2,50-2,31 (m, 3H), 2,26 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,09-1,85 (m, 9H), 1,01-0,81 (m, 1H), 0,72-0,48 (m, 2H), 0,17-0,04 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 260
339	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 97,7 %; Masa Observada: 525,2; Tiempo de Retención: 0,589 min. Método de Preparación 3: 17 mg, 21 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,10 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,01 (m, 4H), 2,79-2,61 (m, 4H), 2,58-2,35 (m, 3H), 2,22 (t, <i>J</i> = 11,7, 10,8 Hz, 2H), 2,01-1,82 (m, 7H), 1,63-1,49 (m, 2H), 0,60-0,36 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 340
340	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 91,9 %; Masa Observada: 565,2; Tiempo de Retención: 0,88 min. Método de Preparación 3: 3,1 mg, 4 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,13 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,33-2,14 (m, 4H), 2,04-1,61 (m, 12H), 0,95-0,92 (m, 1H), 0,56-0,50 (m, 2H), 0,14-0,09 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 84
341	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 565,3; Tiempo de Retención: 0,89 min. Método de Preparación 3: 9,7 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,1 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,38 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,95-1,53 (m, 12H), 0,93-0,91 (m, 1H), 0,55-0,49 (m, 2H), 0,16-0,12 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 37
342	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 99,1 %; Masa Observada: 567,2; Tiempo de Retención: 0,996 min. Método de Preparación 3: 20 mg, 14 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,20-8,09 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,88-2,64 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 4H), 2,19-1,70 (m, 13H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120
343	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 541,1; Tiempo de Retención: 0,919 min. Método de Preparación 3: 16 mg, 23 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10-7,92 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,09 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 3H), 2,92 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 2,70-2,50 (m, 5H), 2,39 (t, <i>J</i> = 11,5 Hz, 3H), 2,06 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,90-1,68 (m, 9H), 1,60-1,40 (m, 2H), 0,86 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 160
344	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 91,2 %; Masa Observada: 553,3; Tiempo de Retención: 0,611 min. Método de Preparación 3: 9,7 mg, 13 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,90-1,54 (m, 12H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 120

ES 2 999 539 T3

(continuación)

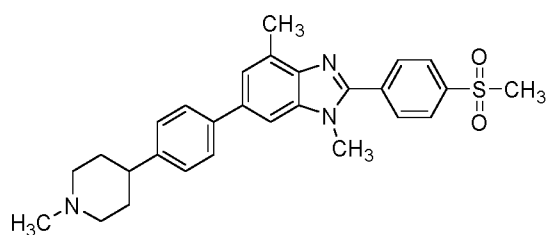
Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN 1H
345	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,9 %; Masa Observada: 551,2; Tiempo de Retención: 0,613 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,02 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,04 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,83-1,56 (m, 10H), 0,40-0,36 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
346	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 97,2 %; Masa Observada: 553,2; Tiempo de Retención: 0,640 min. Método de Preparación 3: 8,7 mg, 6,0 % de rendimiento; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,20-8,09 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,42-3,30 (m, 5H), 3,19 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,73-2,62 (m, 5H), 2,34-2,26 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 9H), 1,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 56
347	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 537,2; Tiempo de Retención: 1,109 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,20-8,03 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 4H), 2,32 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 4H), 0,57-0,39 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 44
348	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 539,2; Tiempo de Retención: 1,11 min. RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,21-8,06 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,01-1,60 (m, 12H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180
349	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 96,8 %; Masa Observada: 551,3; Tiempo de Retención: 0,649 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,22-8,00 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,29-3,24 (m, 4H), 3,13 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,06-1,88 (m, 7H), 1,88-1,71 (m, 7H), 1,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 24
350	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 93,0 %; Masa Observada: 551,3; Tiempo de Retención: 1,013 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,08-7,91 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,21-3,20 (m, 4H), 3,20-3,07 (m, 4H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,59-2,35 (m, 5H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 10H), 1,71-1,59 (m, 5H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 55
351	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 551,2; Tiempo de Retención: 0,643 min. RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8,09-7,97 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,36-3,18 (m, 5H), 2,68-2,45 (m, 5H), 2,33-2,16 (m, 4H), 2,00-1,71 (m, 12H), 0,99-0,87 (m, 1H), 0,56-0,45 (m, 2H), 0,20-0,06 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 48
352	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 551,3; Tiempo de Retención: 2,283 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,19-8,03 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,34 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,97-1,61 (m, 10H), 1,04-0,89 (m, 1H), 0,68-0,49 (m, 2H), 0,22-0,15 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 26
353	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,8 %; Masa Observada: 516,2; Tiempo de Retención: 0,943 min. Método de Preparación 3: 60 mg, 71 % de rendimiento; RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 9H), 1,75-1,60 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 16
354	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 526,2; Tiempo de Retención: 0,568 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 3H), 1,84-1,56 (m, 10H), 0,40-0,36 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 85
355	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 540,3; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,17-1,58 (m, 18H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 11
356	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 93,4 %; Masa Observada: 540,3; RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,30 (s, 4H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,22-1,60 (m, 20H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 41

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
357	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 97,4 %; Masa Observada: 528,3; Tiempo de Retención: 0,564 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 32
358	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,0 %; Masa Observada: 540,3; Tiempo de Retención: 0,579 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42-2,28 (m, 4H), 2,05-1,61 (m, 12H), 1,00-0,88 (m, 1H), 0,60-0,49 (m, 2H), 0,22-0,14 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 8,1
359	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 98,9 %; Masa Observada: 528,2; Tiempo de Retención: 0,618 min. RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9,16 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 5H), 2,33-2,21 (m, 4H), 2,03-1,57 (m, 13H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 76
360	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,1 %; Masa Observada: 512,2; Tiempo de Retención: 2,432 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,31 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 3H), 1,82-1,54 (m, 10H), 0,42-0,36 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 9,7
361	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 91,9 %; Masa Observada: 526,2; Tiempo de Retención: 0,561 min. RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,21-3,20 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,00 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 12,9, 10,1 Hz, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,88-1,52 (m, 16H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 21
362	LC/MS Analítico (Método 6): Pureza: 95,9 %; Masa Observada: 514,2; Tiempo de Retención: 0,593 min. RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ 9,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,11-2,94 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,64 (s, 4H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,08-1,78 (m, 8H), 1,76-1,56 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 150

EJEMPLO 363

1,4-dimetil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

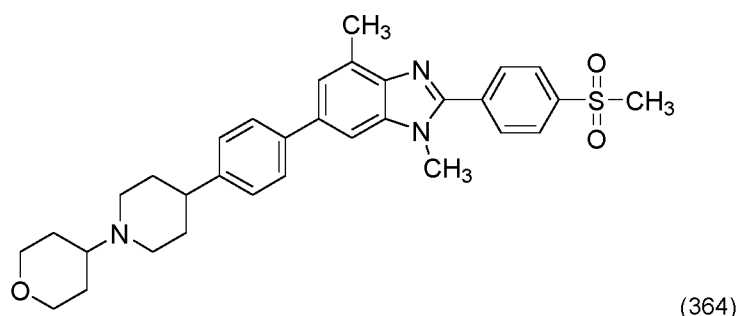


(363)

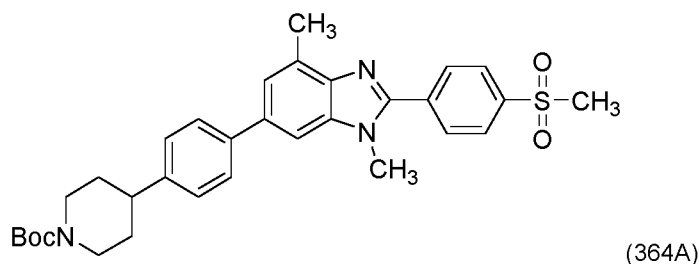
Una mezcla del Intermediario 22A (40 mg, 0,11 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (40 mg, 0,13 mmol), XPhos Pd G3 (8,9 mg, 11 μmol), y fosfato de potasio tribásico (0,19 ml, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó y se calentó en un vial cerrado a 95 °C durante 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El producto obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K₃PO₄, y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el producto base (26 mg, 0,053 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 474,2. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,14 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (br s, 2H), 2,06-1,93 (m, 4H). TLR9 Cl₅₀ = 140 nM.

EJEMPLO 364

1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

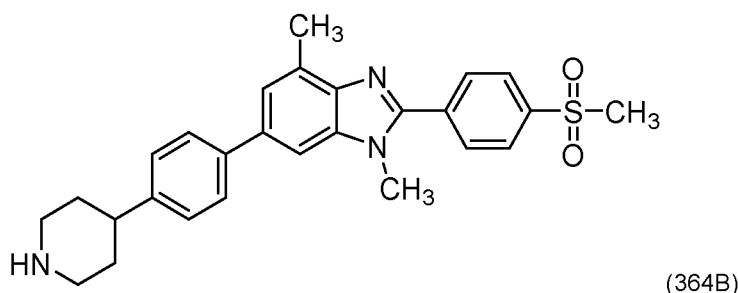


Paso A. Intermediario 364A. Preparación de 4-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de Intermediario 22A (400 mg, 1,1 mmol), terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-carboxilato (530 mg, 1,4 mmol), XPhos Pd G3 (89 mg, 0,11 mmol), y fosfato de potasio tribásico (1,9 ml, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgaseificó y calentó en un vial cerrado en 95 °C por 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado además se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con salmuera (25 ml), y se secó en base a MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (80 g de gel de sílice, carga sólida, 45-95 % de acetato/hexano de etilo). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (520 mg, 0,93 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺ = 560,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,15 (m, 2H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,75 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,92-2,69 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,81 (br d, J=12,7 Hz, 2H), 1,55 (qd, J=12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Paso B. Intermediario 364B. Preparación de 1,4-Dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



A una solución de Intermediario 364A (520 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se añadió TFA (15 ml, 200 mmol) durante 1 min. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h y luego se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se le añadió una solución de 1,5 M de K₃PO₄ (10 ml) y la mezcla se extrajo con 5 % de MeOH/DCM (4 x 40 ml). El extracto combinado se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (420 mg, 0,92 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido color beige. LCMS (M+H)⁺ = 460,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,17 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,42 (br d, J=11,8 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,05 (q, J=11,8 Hz, 2H), 2,92 (tt, J=12,1, 3,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,90-1,79 (m, 2H).

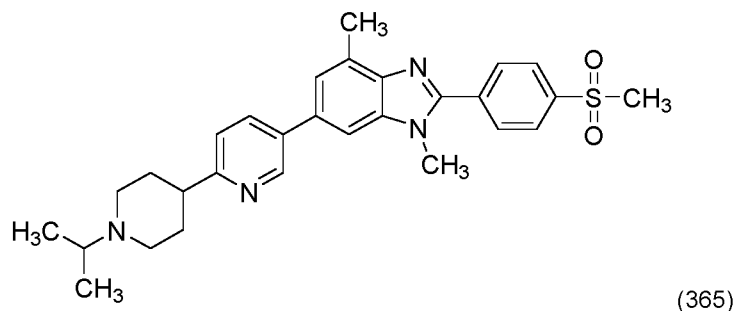
Paso C. Ejemplo 364

A una solución de Intermediario 364B (45 mg, 0,098 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (39 mg, 0,39 mmol), sulfato de magnesio (240 mg, 2,0 mmol), y ácido acético (0,056 ml, 0,98 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente se

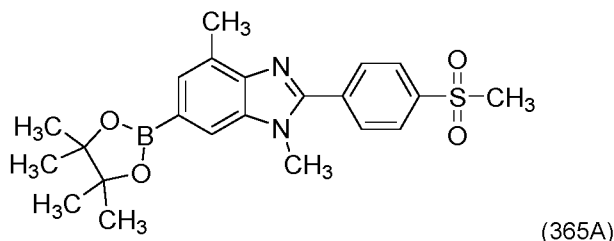
añadió triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El producto obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K_3PO_4 , y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (15 mg, 0,026 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 544,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,16 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,34-2,15 (m, 1H), 1,97-1,44 (m, 8H). TLR9 Cl₅₀ = 310 nM.

EJEMPLO 365

6-(6-(1-isopropilopiperidin-4-il)piridin-3-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 356A. Preparación de 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol



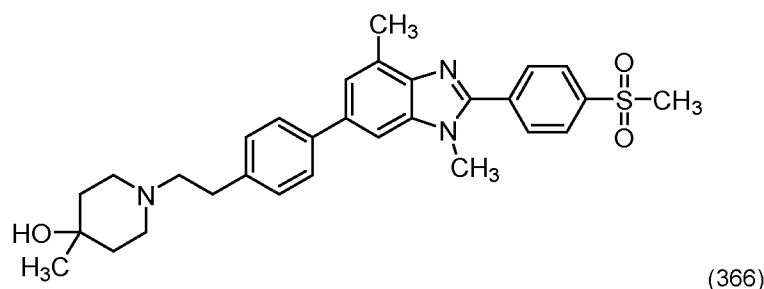
Una mezcla de Intermediario 22A (200 mg, 0,53 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (210 mg, 0,84 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (43 mg, 0,053 mmol), y acetato de potasio (160 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se calentó en un recipiente de reacción a presión a 100 °C por 15 h. Luego la mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, carga sólida, 50-90 % de acetato/hexano de etilo) para proporcionar el Intermediario base (170 mg, 0,39 mmol, 75 % de rendimiento), como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 426,8. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,11 (m, 2H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,42 (s, 12H).

Paso B. Ejemplo 365

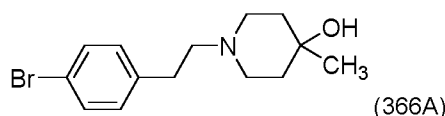
Una mezcla de Intermediario 365A (57 mg, 0,13 mmol), 5-bromo-2-(1-isopropilopiperidin-4-il)piridina (30 mg, 0,11 mmol), XPhos Pd G3 (9,0 mg, 11 μmol), y fosfato de potasio tribásico (0,19 ml, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desgasificó y calentó en un vial cerrado en 95 °C por 7 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K_3PO_4 , y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (25 mg, 0,047 mmol, 44 % de rendimiento), como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 503,1. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,93 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24-3,09 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,99-2,77 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,43 (br s, 2H), 2,19-1,95 (m, 4H), 1,18 (br d, J=5,7 Hz, 6H). TLR9 Cl₅₀ = 300 nM.

EJEMPLO 366

1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenetil)-4-metilpiperidin-4-ol

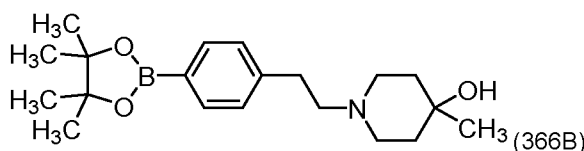


Paso A. Intermediario 366A. Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-metilpiperidin-4-ol



A una solución de 2-(4-bromofenil)acetaldehído (380 mg, 1,9 mmol), 4-metilpiperidin-4-ol (650 mg, 5,7 mmol), sulfato de magnesio (4500 mg, 38 mmol), y ácido acético (1,1 ml, 19 mmol) en DMF (8 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1600 mg, 7,5 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (120 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml), y se secó en base a MgSO₄ anhidro. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, 0-8 % METANOL /diclorometano). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, se concentraron y el producto se secó *in vacuo* para producir el Intermediario base (200 mg, 0,68 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 297,9. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,47-7,29 (m, 2H), 7,16-6,96 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,71-2,54 (m, 4H), 2,44 (td, J=11,0, 2,7 Hz, 2H), 1,78-1,58 (m, 4H), 1,26 (s, 3H).

Paso B. Intermediario 366B. Preparación de 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-4-ol



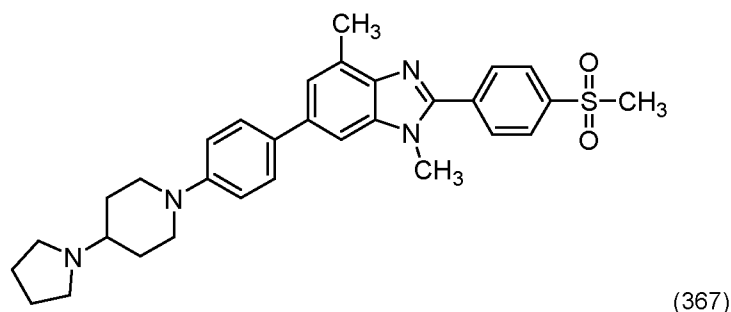
Una mezcla de Intermediario 366A (0,20 g, 0,67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (0,27 g, 1,1 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,055 g, 0,067 mmol), y acetato de potasio (0,20 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentó en un recipiente de reacción a presión a 100 °C por 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado además se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con salmuera (15 ml), y se secó en base a MgSO₄ anhidro. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, 0-10 % METANOL/diclorometano). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el Intermediario base (52 mg, 0,15 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido color beige. LCMS (M+H)⁺ = 346,1. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,76 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,85-2,69 (m, 4H), 2,57 (br s, 2H), 1,83 (br s, 2H), 1,66 (br d, J=13,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), 1,30 (s, 3H).

Paso C. Ejemplo 366

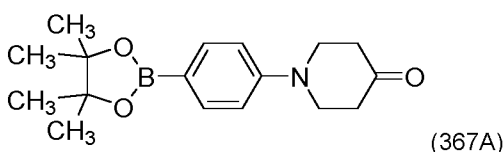
Una mezcla de Intermediario 22A (45 mg, 0,12 mmol), Intermediario 366B (51 mg, 0,15 mmol), XPhos Pd G3 (10 mg, 0,012 mmol), y fosfato de potasio tribásico (0,21 ml, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó y calentó en un vial cerrado en 95 °C por 10 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH, se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K₃PO₄, y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (25 mg, 0,048 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 518,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,16 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (br d, J=7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,45-2,68 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), 1,86-1,41 (m, 4H), 1,17 (br s, 3H). TLR9 Cl₅₀ = 450 nM.

EJEMPLO 367

1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

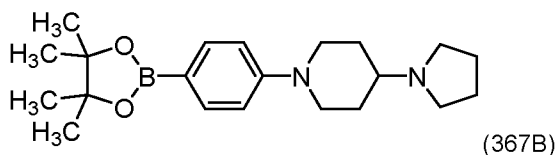


Paso A. Intermediario 367A. Preparación de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ona



Una mezcla de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ona (1,0 g, 3,9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,6 g, 6,3 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,32 g, 0,39 mmol), y acetato de potasio (1,2 g, 12 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) en un vial de reacción a presión se calentó a 100 °C por 8 h. La mezcla luego se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (120 g de gel de sílice, carga sólida, 10-50 % de acetato/hexano de etilo). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para proporcionar el Intermediario base (0,54 g, 1,8 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ = 302,0. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,77 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J=6,1$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J=6,1$ Hz, 4H), 1,36 (s, 12H).

Paso B. Intermediario 367B. Preparación de 4-(pirrolidin-1-il)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina



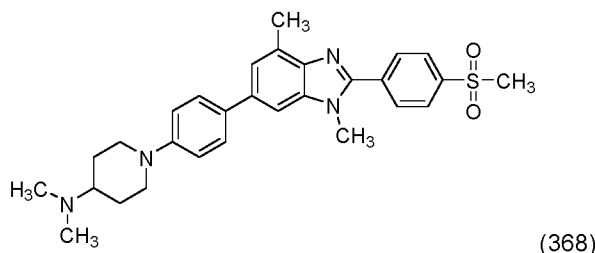
A una solución de Intermediario 367A (200 mg, 0,664 mmol), pirrolidina (0,17 ml, 2,0 mmol), sulfato de magnesio (1600 mg, 13 mmol), y ácido acético (0,38 ml, 6,6 mmol) en DMF (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (560 mg, 2,7 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se le añadió una solución de 1,5 M de K_3PO_4 (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, 5-18 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para proporcionar el Intermediario base (40 mg, 0,11 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ = 357,1. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,70 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,82 (br d, $J=12,9$ Hz, 2H), 2,82 (td, $J=12,3$, 2,4 Hz, 2H), 2,65 (br s, 4H), 2,22 (br s, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,83 (br s, 4H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

Paso C. Ejemplo 367

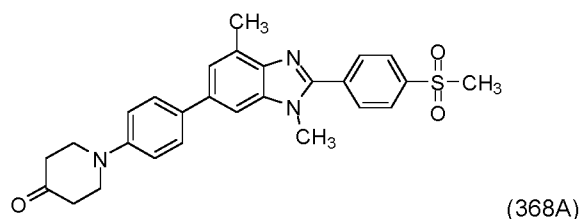
Una mezcla de Intermediario 22A (34 mg, 0,090 mmol), Intermediario 367B (38 mg, 0,11 mmol), XPhos Pd G3) (7,6 mg, 9,0 μmol), y fosfato de potasio tribásico (0,16 ml, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se desgasificó y calentó en un vial cerrado en 95 °C por 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH, se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K_3PO_4 , y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (5,0 mg, 9,2 μmol , 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ = 529,3. RMN ^1H (500 MHz, cloroformo- d) δ 8,14 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,60 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,05 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (br d, $J=12,6$ Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,90-2,72 (m, 8H), 2,10 (br d, $J=11,7$ Hz, 2H), 1,95-1,59 (m, 8H). TLR9 Cl_{50} = 510 nM.

EJEMPLO 368

1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina



Paso A. Intermediario 368A. Preparación de 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)piperidin-4-ona



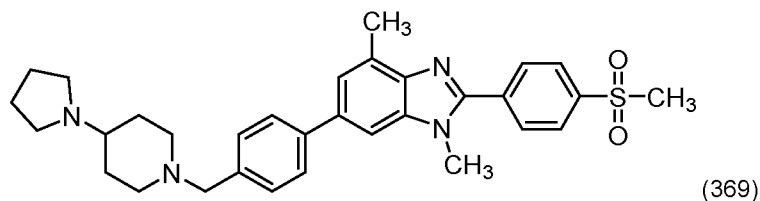
Una mezcla de Intermediario 22A (140 mg, 0,36 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-ona (130 mg, 0,43 mmol), XPhos Pd G3 (30 mg, 0,036 mmol), y fosfato de potasio tribásico (0,62 ml, 1,3 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó y calentó en un vial cerrado en 85 °C por 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó en base a MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, carga sólida, 0-5 % de acetato de etilo). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el Intermediario base (98 mg, 0,21 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS (M+H)⁺ = 474,2. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,11 (m, 2H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,63 (t, J=6,0 Hz, 4H).

Paso B. Ejemplo 368

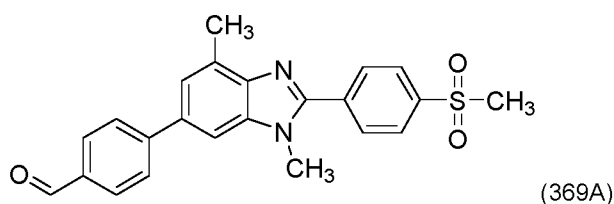
A una solución de Intermediario 368A (45 mg, 0,095 mmol), dimetilamina en THF (0,17 ml, 0,33 mmol), sulfato de magnesio (230 mg, 1,9 mmol), y ácido acético (0,054 ml, 0,95 mmol) en DMF (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0,38 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1 N de NaOH, y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (16 mg, 0,031 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS (M+H)⁺ = 503,3. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17-8,11 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (br d, J=12,5 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,42 (s, 6H), 2,03 (br d, J=12,1 Hz, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H). TLR9 Cl₅₀ = 410 nM.

EJEMPLO 369

1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



Paso A. Intermediario 369A. Preparación de 4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzaldehído



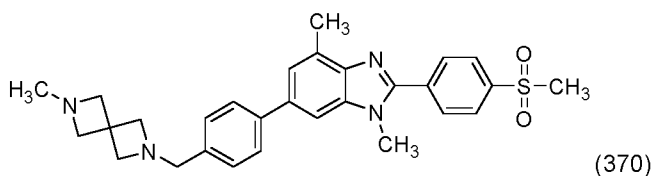
Una mezcla de Intermediario 22A (400 mg, 1,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (310 mg, 1,3 mmol), XPhos Pd G3 (89 mg, 0,11 mmol), y fosfato de potasio tribásico (1,9 ml, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó y calentó en un vial cerrado en 95 °C por 7 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado además se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con salmuera (25 ml), y se secó en base a MgSO₄ anhidro y concentrado. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (80 g de gel de sílice, carga sólida, 45-95 % de acetato/hexano de etilo). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el Intermediario base (360 mg, 0,89 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺ = 405,0. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,11 (s, 1H), 8,18-8,13 (m, 2H), 8,07-8,03 (m, 2H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Paso B. Ejemplo 369

A una solución de Intermediario 369A (40 mg, 0,099 mmol), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (46 mg, 0,30 mmol), sulfato de magnesio (240 mg, 2,0 mmol), y ácido acético (0,057 ml, 0,99 mmol) en DMF (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,396 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1 N de NaOH, y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (13 mg, 0,023 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 543,3. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,15 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,47-7,41 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,60 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (br d, J=11,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,18-1,54 (m, 15H). TLR9 Cl₅₀ = 120 nM.

EJEMPLO 370

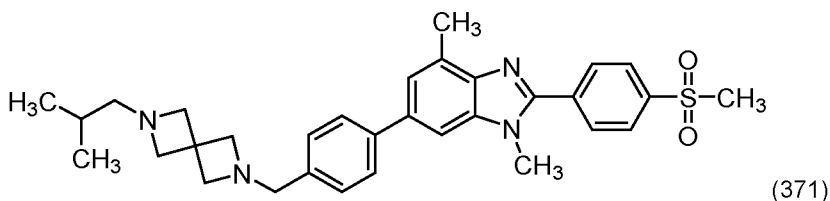
1,4-dimetil-6-(4-((6-metil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



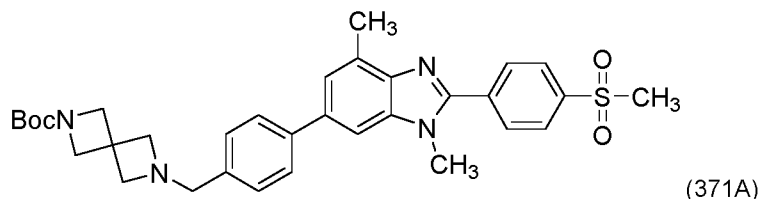
A una solución de Intermediario 369A (35 mg, 0,087 mmol), diclorhidrato de 2-metil-2,6-diazaespiro[3,3]heptano (56 mg, 0,30 mmol), trietiloamina (84 µl, 0,61 mmol), sulfato de magnesio (210 mg, 1,7 mmol), y ácido acético (59 µl, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,389 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K₃PO₄, y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (34 mg, 0,065 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (M+H)⁺ = 501,1. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,04 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,54 (br s, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). TLR9 Cl₅₀ = 56 nM.

EJEMPLO 371

6-(4-((6-isobutil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

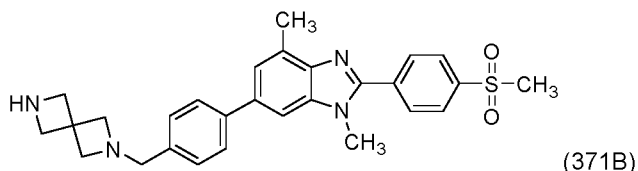


Paso A. Intermediario 371A. Preparación de 6-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptane-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución de Intermediario 369A (150 mg, 0,37 mmol), 2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido oxálico (370 mg, 1,3 mmol), trietiloamina (0,26 ml, 1,9 mmol), sulfato de magnesio (890 mg, 7,4 mmol), y ácido acético (59 μ l, 1,0 mmol) en DMF (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (310 mg, 1,5 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 22 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con una solución de 1,5 M de K_3PO_4 (2 x 15 ml), y se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. Después, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, 0-6 % METANOL/ CH_2Cl_2) para proporcionar el Intermediario base (170 mg, 0,290 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ($M+H$)⁺ = 587,3. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,13 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,65 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Paso B. Intermediario 371B. Preparación de 6-(4-((2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



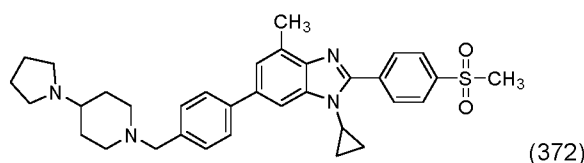
A una solución de Intermediario 371A (170 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) durante 1 min. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h y luego se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se le añadió una solución de 1,5 M de K_3PO_4 (10 ml) y la mezcla se extrajo con 5 % MeOH/DCM (4 x 40 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el Intermediario base (56 mg, 0,12 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido color beige, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS ($M+H$)⁺ = 487,2.

Paso C. Ejemplo 371

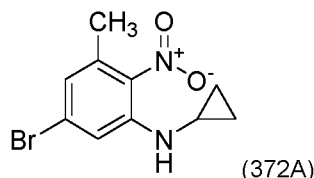
A una solución de Intermediario 371B (26 mg, 0,053 mmol), isobutiraldehído (15 mg, 0,21 mmol), sulfato de magnesio (130 mg, 1,1 mmol), y ácido acético (0,031 ml, 0,53 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0,24 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 36 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 1). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1 N de NaOH, y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (15 mg, 0,028 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ($M+H$)⁺ = 543,2. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,15 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,52-3,30 (m, 8H), 3,14 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,29 (br s, 2H), 1,76-1,58 (m, 1H), 0,91 (d, $J=6,7$ Hz, 6H). TLR9 IC_{50} = 55 nM.

EJEMPLO 372

1-ciclopropil-4-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol

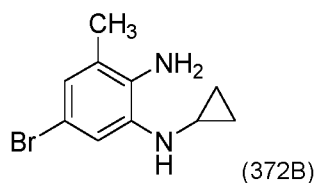


Paso A. Intermediario 371A. Preparación de 5-bromo-N-ciclopropil-3-metil-2-nitro-anilina



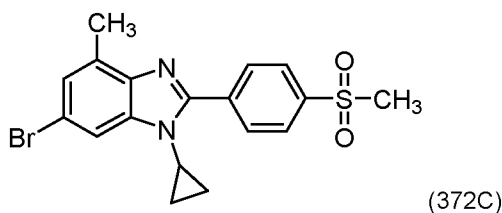
A una mezcla de 5-bromo-1-fluoro-3-metil-2-nitro-benceno (5,0 g, 21 mmol) y ciclopropanamina (1,2 g, 21 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió N,N-diisopropiloetiloamina (5,7 ml, 65 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), y se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. Después, el solvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (1:3 acetato de etilo/éter de petróleo como eluyente). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, se concentraron y secaron *in vacuo* para producir el Intermediario base (5,5 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (M+H)⁺ = 271,1.

Paso B. Intermediario 371B. Preparación de 5-bromo-N1-ciclopropil-3-metil-benceno-1,2-diamina



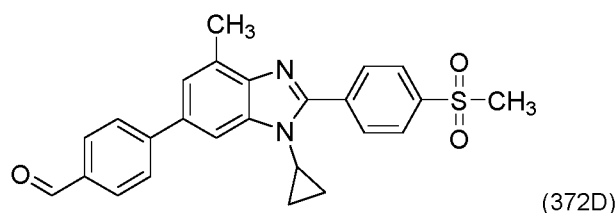
Una solución de Intermediario 372A (5,0 g, 18 mmol) en etanol (30 ml) y agua (8 ml) se desgasificó tres veces con nitrógeno antes de añadirse el polvo de hierro (11 g, 190 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para producir el Intermediario base (4,2 g de crudo) como un sólido amarillo claro. LCMS (M+H)⁺ = 242,1.

Paso C. Intermediario 371C. Preparación de 6-bromo-1-ciclopropil-4-metil-2-(4-metilsulfonilfenil)bencimidazol



A una mezcla de Intermediario 372B (4,2 g, 17 mmol) y 4-metilsulfonilbenzaldehído (3,3 g, 17,91 mmol) en DMF (30 ml) y agua (1 ml) se añadió Oxona (11 g, 18 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), y se secó en base a Na₂SO₄ anhidro. Después, el solvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna instantánea para producir el Intermediario base (2,6 g, 36 % de rendimiento) como un sólido gris. LCMS (M+H)⁺ = 405,1. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,90 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 4H), 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,24-1,19 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 2H).

Paso D. Intermediario 371D. Preparación de 4-(1-ciclopropil-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzaldehído



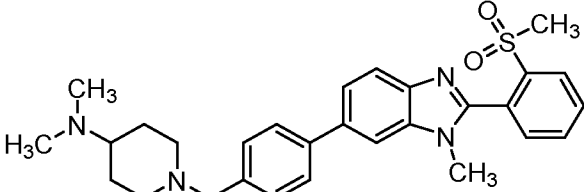
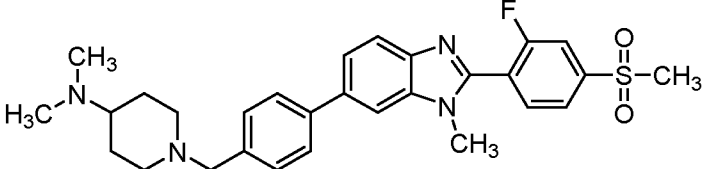
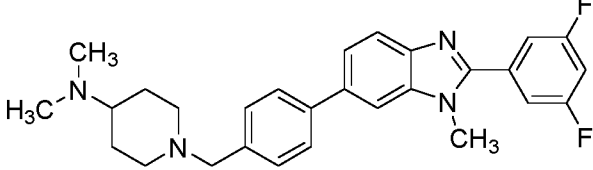
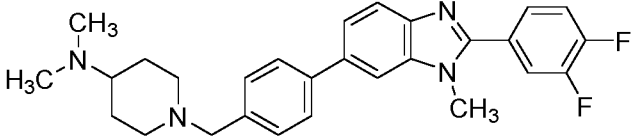
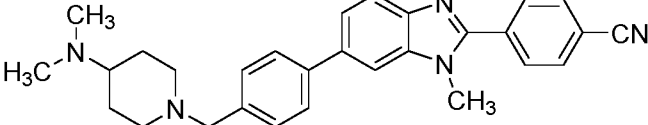
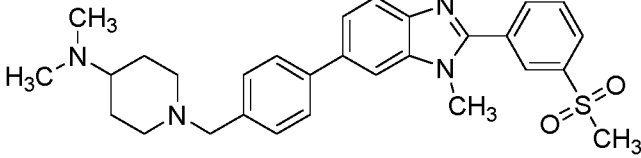
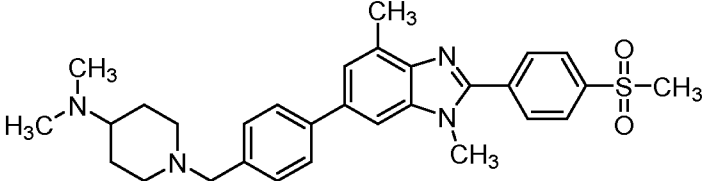
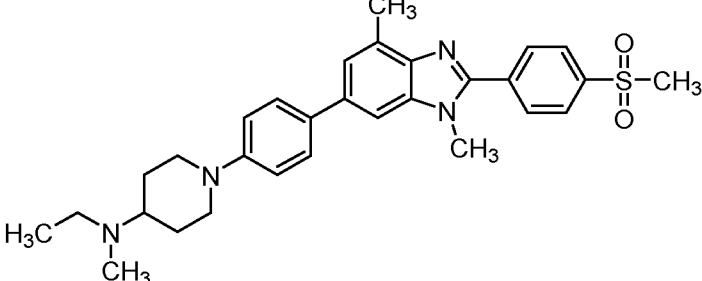
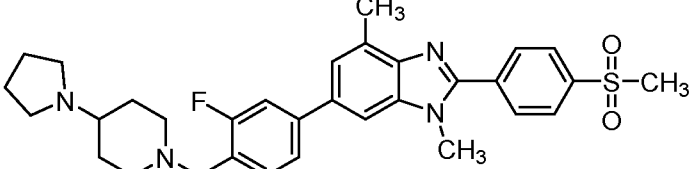
Una mezcla de Intermediario 372C (300 mg, 0,74 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (220 mg, 0,95 mmol), XPhos Pd G3 (63 mg, 0,074 mmol), y fosfato de potasio tribásico (1,3 ml, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) se desgasificó y calentó en un vial cerrado en 95 °C por 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con salmuera (20 ml), y se secó en base a MgSO_4 anhidro y concentrado. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (80 g de gel de sílice, carga sólida, 35-90 % de acetato/hexano de etilo). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el Intermediario base (110 mg, 0,26 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 431,0$.

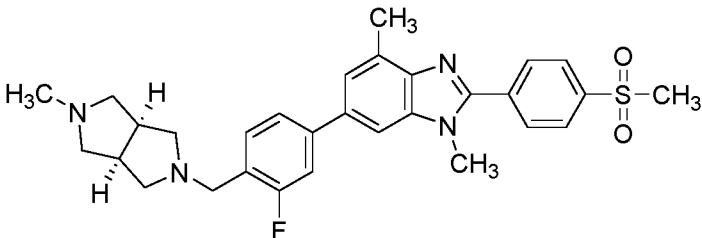
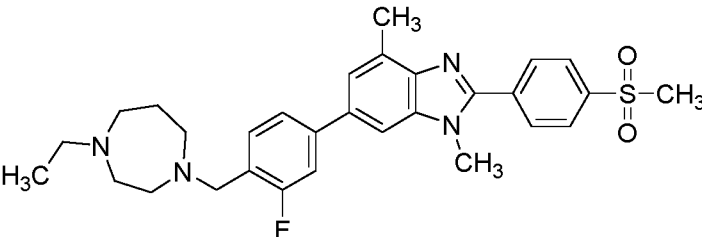
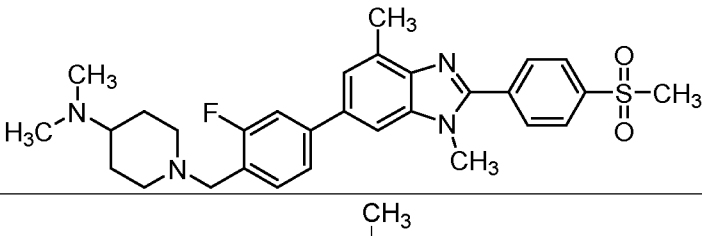
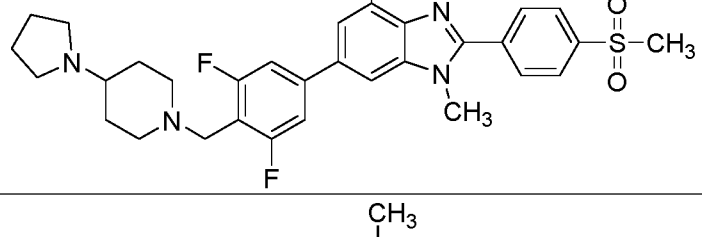
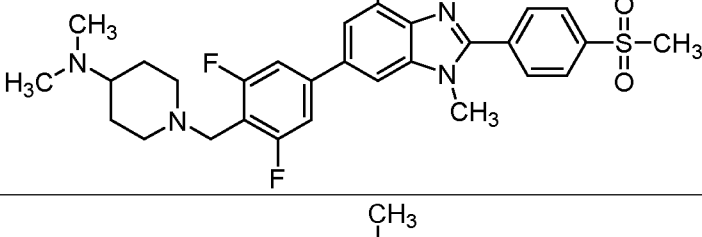
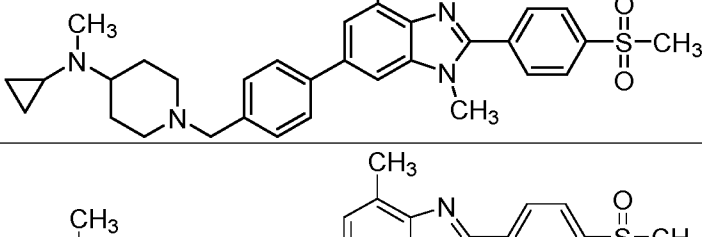
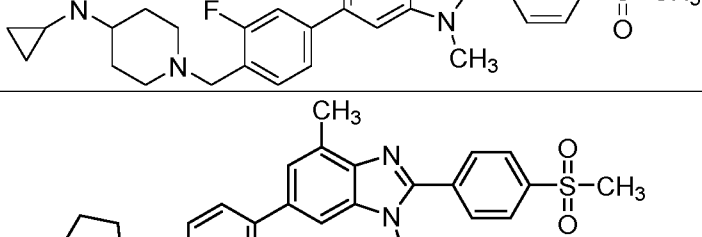
Paso E. Ejemplo 372

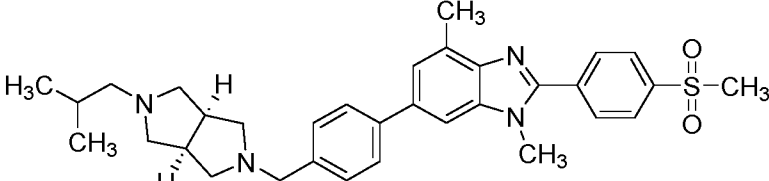
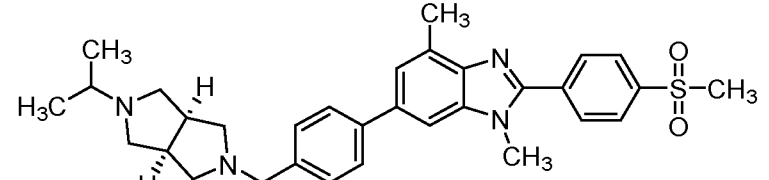
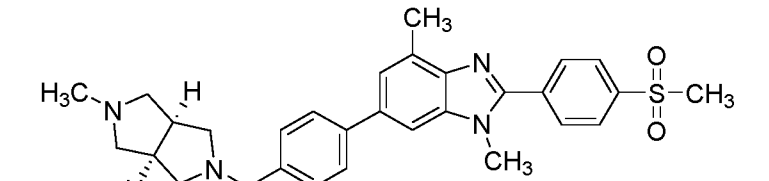
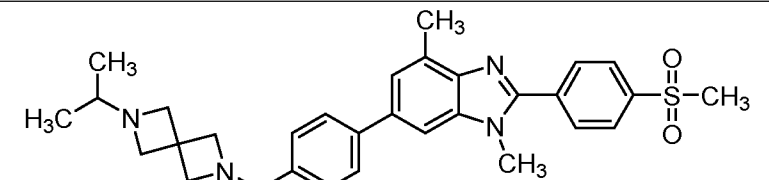
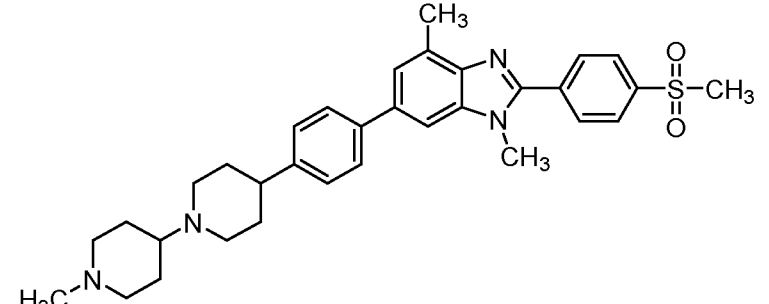
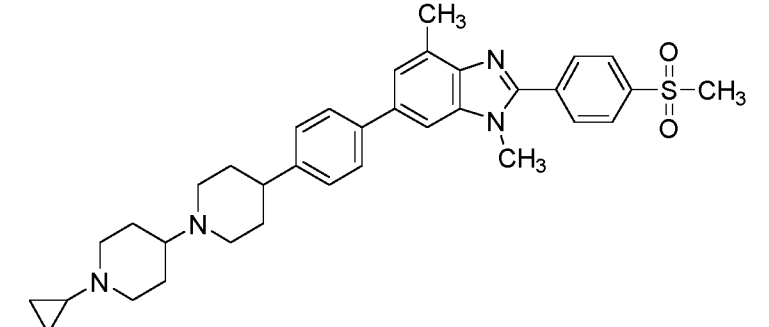
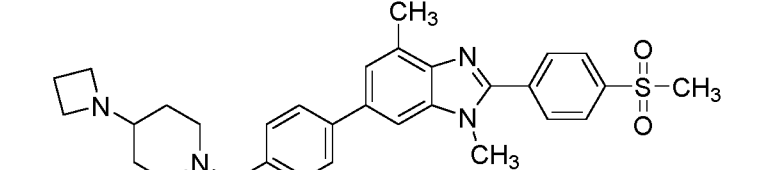
A una solución de Intermediario 372D (30 mg, 0,070 mmol), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (38 mg, 0,24 mmol), sulfato de magnesio (170 mg, 1,4 mmol), y ácido acético (59 μl , 1,0 mmol) en DMF (1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (67 mg, 0,31 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla heterogénea se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método de Preparación 4). El residuo obtenido se basificó con una solución de 1,5 M de K_3PO_4 , y se extrajo con diclorometano (4 x 35 ml). El extracto combinado se secó en base a Na_2SO_4 anhidro. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el compuesto base (12 mg, 0,019 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS $(\text{M}+\text{H})^+ = 569,1$. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,26-8,19 (m, 2H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,44 (br d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 3,67-3,57 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,09-2,93 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,18-1,77 (m, 13H), 1,22-1,16 (m, 2H), 0,89-0,74 (m, 2H). TLR9 $\text{IC}_{50} = 54$ nM.

Los siguientes ejemplos se prepararon de conformidad con los métodos generales descritos en otra parte de este documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiadas.

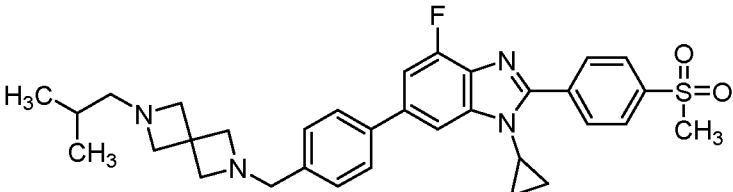
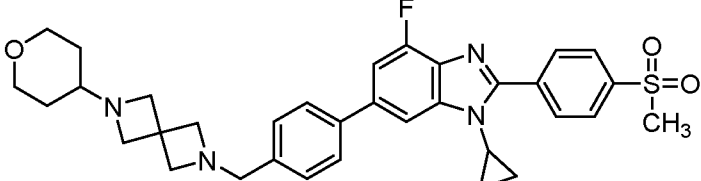
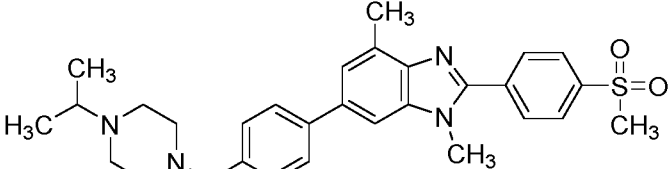
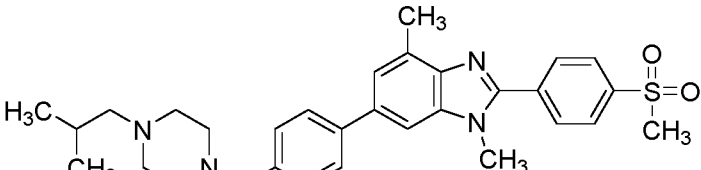
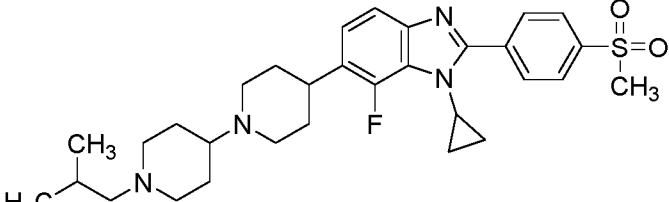
Ej. No.	Estructura	Método
374		Ej. 373
375		Ej. 373
376		Ej. 373
377		Ej. 373
378		Ej. 373

Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
379		Ej. 373
380		Ej. 373
381		Ej. 373
382		Ej. 373
383		Ej. 373
384		Ej. 373
385		Ej. 369
386		Ej. 368
387		Ej. 369

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
388		Ej. 369
389		Ej. 369
390		Ej. 369
391		Ej. 369
392		Ej. 369
393		Ej. 369
394		Ej. 369
395		Ej. 369

Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
396		Ej. 369
397		Ej. 369
398		Ej. 369
399		Ej. 369
400		Ej. 363
401		Ej. 363
402		Ej. 369

(continuación)		
Ej. No.	Estructura	Método
403		Ej. 369
404		Ej. 369
405		Ej. 369
406		Ej. 369
407		Ej. 372
408		Ej. 372
409		Ej. 369
410		Ej. 372

Ej. No.	(continuación) Estructura	Método
411		Ej. 372
412		Ej. 372
413		Ej. 369
414		Ej. 369
415		Ej. 115

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
374	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,6 %; Masa Observada: 425,20; Tiempo de Retención: 1,5 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 425,20; Tiempo de Retención: 0,99 min. Método de Preparación 1: 23,9 mg, 27 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 4H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 5H), 4,39 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,77 (br s, 6H), 2,54-2,53 (m, 3H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 280
375	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,50; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,50; Tiempo de Retención: 0,74 min. Método de Preparación 1: 29,5 mg, 39 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,15 (m, 2H), 8,14-8,08 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,85 (br d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93 (br t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,71 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,38 (q, J = 10,9 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 200
376	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98 %; Masa Observada: 455,20; Tiempo de Retención: 1,52 min. (Método 2): Pureza: 98 %; Masa Observada: 455,30; Tiempo de Retención: 0,97 min. Método de Preparación 1: 55,1 mg, 70 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 3H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,38 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,68-3,56 (m, 2H), 2,86 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,93 (br t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,73 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,46-1,32 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 210
377	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 443,40; Tiempo de Retención: 1,30 min. (Método 2): Pureza: 95,5 %; Masa Observada: 443,50; Tiempo de Retención: 0,82 min. Método de Preparación 1: 34,4 mg, 43 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 4H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,50-3,46 (m, 3H), 2,86 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,93 (br t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,73 (br d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 350
378	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 443,20; Tiempo de Retención: 1,54 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 443,30; Tiempo de Retención: 0,96 min. Método de Preparación 1: 40,1 mg, 54 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,93 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,56 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,47 (br s, 2H), 2,85 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,93 (br t, J = 11,1 Hz, 2H), 1,71 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 350
379	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,20; Tiempo de Retención: 1,01 min. (Método 2): Pureza: 99,2 %; Masa Observada: 503,20; Tiempo de Retención: 1,32 min. Método de Preparación 2: 34,3 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 3H), 4,37 (br s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 4H), 3,41 (br s, 3H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,77 (br s, 6H), 2,24 (br d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 98
380	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 521,20; Tiempo de Retención: 1,11 min. (Método 2): Pureza: 98,3 %; Masa Observada: 521,30; Tiempo de Retención: 1,34 min. Método de Preparación 2: 20,2 mg, 26 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08-7,97 (m, 6H), 7,90 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,33 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,76 (s, 7H), 2,22 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 174
381	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96 %; Masa Observada: 461,20; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 97,5 %; Masa Observada: 461,30; Tiempo de Retención: 1,69 min. Método de Preparación 1: 12,6 mg, 11 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,48 (br t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,65-3,01 (m, 2H), 2,85 (br d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,93 (br t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140
382	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 461,20; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 461,20; Tiempo de Retención: 1,54 min. Método de Preparación 2: 10,4 mg, 10 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,01-7,93 (m, 2H), 7,90 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,61 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,35 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83-2,83 (m, 5H), 2,77 (s, 6H), 2,23 (br d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 3,2

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
383	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,3 %; Masa Observada: 450,20; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 450,30; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 1: 6,4 mg, 6 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,12-8,06 (m, 4H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,38 (br s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,33-2,97 (m, 5H), 2,77 (br s, 6H), 2,23 (br d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 68
384	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,20; Tiempo de Retención: 0,87 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,30; Tiempo de Retención: 1,31 min. Método de Preparación 1: 15,4 mg, 12 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,27 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,49-4,20 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 4H), 3,08-2,85 (m, 2H), 2,76 (br s, 6H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 41
385	LCMS (M+H) ⁺ = 517,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,47-7,40 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,61 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07 (br d, J=11,5 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66-2,43 (m, 7H), 2,09 (br s, 2H), 1,95 (br d, J=11,1 Hz, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180
386	LCMS (M+H) ⁺ = 517,3. RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,10 (m, 2H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,62 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,39 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,86 (td, J=12,3, 1,9 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,14 (br d, J=9,4 Hz, 2H), 1,91 (qd, J=11,9, 3,0 Hz, 2H), 1,36 (br t, J=6,7 Hz, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 270
387	LCMS (M+H) ⁺ = 561,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,18-8,13 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,37 (dd, J=11,1, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (br d, J=11,8 Hz, 2H), 2,91-2,66 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,41-2,20 (m, 1H), 2,14 (br t, J=11,4 Hz, 2H), 2,02-1,86 (m, 6H), 1,76 (br d, J=9,6 Hz, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 56
388	LCMS (M+H) ⁺ = 533,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (dd, J=11,1, 1,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,89 (br s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,72 (br s, 2H), 2,53 (br d, J=7,6 Hz, 4H), 2,50 (br s, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 230
389	LCMS (M+H) ⁺ = 535,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=11,2, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,67 (br d, J=6,5 Hz, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,13 (br t, J=7,1 Hz, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 330
390	LCMS (M+H) ⁺ = 535,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,13 (m, 2H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07 (br d, J=11,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,15 (br t, J=11,4 Hz, 2H), 1,96 (br d, J=11,7 Hz, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 91
391	LCMS (M+H) ⁺ = 579,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,19-8,13 (m, 2H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,44 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,04 (br d, J=11,7 Hz, 2H), 2,94-2,63 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,42-2,23 (m, 1H), 2,18 (br t, J=11,5 Hz, 2H), 2,02-1,85 (m, 6H), 1,78-1,66 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180
392	LCMS (M+H) ⁺ = 553,2. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,05 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,07 (br d, J=11,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,16 (br t, J=11,4 Hz, 2H), 1,87 (br d, J=12,1 Hz, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 470
393	LCMS (M+H) ⁺ = 543,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,66 (br d, J=8,0 Hz, 2H), 7,51-7,40 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,42 (br s, 2H), 2,19-1,69 (m, 8H), 0,65-0,35 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 330
394	LCMS (M+H) ⁺ = 561,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,42 (br s, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,01-1,67 (m, 6H), 0,69-0,38 (m, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 560
395	LCMS (M+H) ⁺ = 460,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,16 (m, 2H), 8,15-8,11 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (br s, 4H), 1,72 (br s, 4H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1400

(continuación)

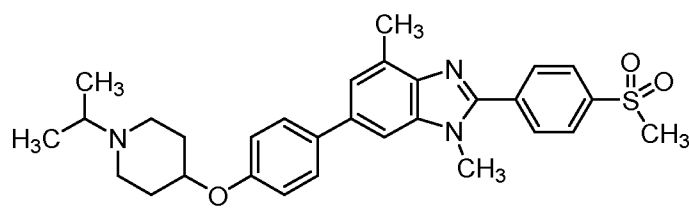
Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
396	LCMS (M+H) ⁺ = 557,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,15 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,42 (d, J=0,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,92-2,69 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,57-2,29 (m, 6H), 1,92-1,69 (m, 3H), 0,99 (br d, J=6,2 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 200
397	LCMS (M+H) ⁺ = 543,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,50-3,22 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (br s, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,65 (br d, J=8,7 Hz, 2H), 2,47 (br s, 4H), 1,30 (br s, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 86
398	LCMS (M+H) ⁺ = 515,2. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,93-2,80 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (br s, 2H), 2,59-2,45 (m, 4H), 2,49 (s, 3H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
399	LCMS (M+H) ⁺ = 529,1. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,15 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,49-3,31 (m, 8H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,43-2,26 (m, 1H), 0,99 (br d, J=4,9 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 97
400	LCMS (M+H) ⁺ = 557,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (br d, J=1,8 Hz, 4H), 7,77 (s, 3H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,71-3,55 (m, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,17 (s, 5H), 2,80 (br s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H), 2,17-1,86 (m, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 76
401	LCMS (M+H) ⁺ = 583,3. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25-8,10 (m, 4H), 7,77 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,77-3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 3,06-2,86 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,15-1,87 (m, 6H), 1,26-1,12 (m, 1H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,91-0,76 (m, 2H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 100
402	LCMS (M+H) ⁺ = 529,3. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,48-7,40 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,37 (br d, J=3,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,30-2,02 (m, 4H), 1,84-1,61 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 3,9
403	LCMS (M+H) ⁺ = 547,3. RMN ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (dd, J=11,2, 1,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,67 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,94 (br d, J=11,4 Hz, 2H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,15 (br s, 4H), 1,85-1,43 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 81
404	LCMS (M+H) ⁺ = 547,2. RMN ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17-8,12 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 4H), 7,37 (dd, J=11,2, 1,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,63-3,32 (m, 7H), 3,14 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,61-2,37 (m, 1H), 1,11-0,98 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 69
405	LCMS (M+H) ⁺ = 561,1. RMN ¹ H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,15 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,27 (br d, J=9,4 Hz, 1H), 7,06 (br d, J=9,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (br d, J=10,8 Hz, 2H), 2,87-2,54 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,37-2,16 (m, 1H), 2,09 (br t, J=11,3 Hz, 2H), 2,01-1,75 (m, 8H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 21
406	LCMS (M+H) ⁺ = 547,3. RMN ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,06 (br d, J=9,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,92 (br d, J=10,7 Hz, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,24-2,04 (m, 4H), 1,84-1,53 (m, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 130
407	LCMS (M+H) ⁺ = 569,1. RMN ¹ H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,23 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,12 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,69-7,57 (m, 3H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (br d, J=7,4 Hz, 1H), 3,69-3,61 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,05 (br d, J=10,8 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,01-2,49 (m, 3H), 2,17-1,71 (m, 12H), 1,21 (q, J=6,5 Hz, 2H), 0,84-0,78 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 46
408	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 94,1 %; Masa Observada: 573,60; Tiempo de Retención: 1,07 min. (Método 2): Pureza: 93,7 %; Masa Observada: 573,60; Tiempo de Retención: 1,28 min. Método de Preparación 1: 50 mg, 47 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,13 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,43 (br d, J=8,2 Hz, 3H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,09-1,90 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,66 (br s, 4H), 1,49-1,33 (m, 2H), 1,29-1,11 (m, 2H), 0,72 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140

(continuación)

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
409	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 99 %; Masa Observada: 547,20; Tiempo de Retención: 1,16 min. (Método 2): Pureza: 99,4 %; Masa Observada: 547,20; Tiempo de Retención: 1,40, Método de Preparación 1: 83 mg, 88 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25-8,09 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,42 (br d, J=7,9 Hz, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,79-3,59 (m, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,97 (br s, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,70 (br s, 3H), 1,54-1,35 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 5,3
410	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 95,4 %; Masa Observada: 559,20; Tiempo de Retención: 1,23 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 559,30; Tiempo de Retención: 1,49, Método de Preparación 1: 76 mg, 94 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,13 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,38 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 4,03-3,82 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (br d, J=15,0 Hz, 5H), 2,53-2,49 (m, 4H), 2,32-2,21 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,24-1,18 (m, 2H), 0,83 (d, J=6,1 Hz, 6H), 0,72 (br s, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 44
411	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 573,20; Tiempo de Retención: 1,13 min. (Método 2): Pureza: 97,1 %; Masa Observada: 573,20; Tiempo de Retención: 1,49, Método de Preparación 1: 40 mg, 48 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41-8,27 (m, 2H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,81-7,66 (m, 3H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,38 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,31-3,23 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,82 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,76-0,69 (m, 2H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 0,85
412	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,7 %; Masa Observada: 601,30; Tiempo de Retención: 1,15 min. (Método 2): Pureza: 97,1 %; Masa Observada: 601,30; Tiempo de Retención: 1,45, Método de Preparación 1: 85 mg, 98 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,36-8,36 (m, 1H), 8,34 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 8,13 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,45 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 7,39 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,30-3,17 (m, 7H), 2,26-2,08 (m, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,21 (br d, J=6,7 Hz, 4H), 0,73 (br s, 2H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 77
413	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,3 %; Masa Observada: 517,19; Tiempo de Retención: 1,03 min. (Método 2): Pureza: 94,9 %; Masa Observada: 517,19; Tiempo de Retención: 1,51. Método de Preparación 1: 53 mg, 88 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,10 (m, 4H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 4,01-3,96 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 3H), 2,56-2,50 (m, 8H), 2,49-2,35 (m, 3H), 1,09-0,91 (m, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1900
414	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 531,37; Tiempo de Retención: 1,06 min. (Método 2): Pureza: 96,4 %; Masa Observada: 531,37; Tiempo de Retención: 2,01, Método de Preparación 1: 23 mg, 38 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,06 (m, 4H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,49-7,32 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,48-2,13 (m, 5H), 2,02 (br d, J=7,4 Hz, 2H), 1,83-1,55 (m, 1H), 0,84 (d, J=6,5 Hz, 6H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 1800
415	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,30; Tiempo de Retención: 0,98 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 553,30; Tiempo de Retención: 1,50 min. Método de Preparación 2: 52 mg, 35 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28-8,23 (m, 2H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,76-3,54 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,33-3,19 (m, 1H), 3,08-2,90 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 4H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,24-1,98 (m, 7H), 1,08 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 0,98 (br d, J=6,4 Hz, 6H), 0,70 (br s, 2H) (cinco protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 65

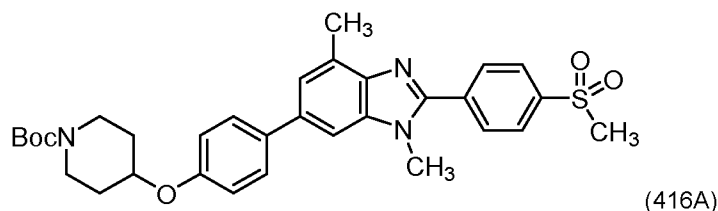
EJEMPLO 416

6-(4-((1-isopropilopiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



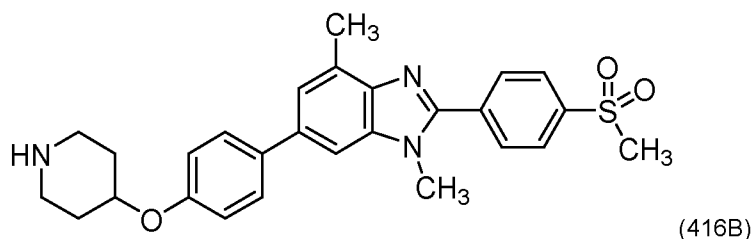
(416)

Paso A. Intermediario 416A. Preparación de 4-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 22A (230 mg, 0,61 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,61 mmol), XPhos Pd G3 (26 mg, 0,030 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), seguido de fosfato de potasio tribásico (450 mg, 2,1 mmol) disuelto en agua (2 ml). El recipiente se enjuagó con N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (80 g de cartucho de gel de sílice; A = DCM, B = MeOH; 30 minutos grad.; 0 % B a 15 %B; Velocidad de Flujo = 60 ml/min.). Las fracciones correspondientes al producto se combinaron, concentraron y secaron *in vacuo* para producir el compuesto base (340 mg, 0,59 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,26-8,18 (m, 2H), 8,15-8,06 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 3H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 3H), 1,22 (s, 9H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 576,3; Tiempo de Retención: 1,821 min.

Paso B. Intermediario 416B. Preparación de clorhidrato de 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol



A un matraz en forma de pera de 100 ml se le añadió el Intermediario 416A (340 mg, 0,59 mmol), MeOH (20 ml), y 4 M de HCl en dioxano (10 ml). Después de 30 minutos, el solvente se concentró y el residuo se co-evaporó con tolueno (2x), y el producto se secó *in vacuo* para producir el compuesto base (300 mg, 0,59 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido cobrizo. RMN ¹H (500 MHz, METANOL-d₄) δ 8,37-8,31 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 3H), 3,28-3,18 (m, 3H), 2,77 (s, 3H) (un protón oscurecido). LC/MS Analítico (Método 4): Masa Observada: 476,2; Tiempo de Retención: 1,025 min.

Paso C. Ejemplo 416

A un vial de 40 ml se le añadió el Intermediario 416B (60 mg, 0,12 mmol), propan-2-ona (34 mg, 0,59 mmol), AcOH (7,4 µl, 0,13 mmol), sulfato de magnesio (210 mg, 1,8 mmol), y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10 % de IPA/CHCl₃ (40 ml) y se filtró. El filtrado se particionó en 10 % de KOH (sat. con NaCl sólido) (20 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 % de IPA/CHCl₃ (10 ml), la fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó en base a MgSO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Método de Preparación 1) para producir el compuesto base (49 mg, 0,095 mmol, 79 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19-8,11 (m, 4H), 7,73-7,65 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 4,55-4,46 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,64 (s, 5H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,08 (br d, J=6,4 Hz, 6H). LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 97,3 %; Masa Observada: 518,22; Tiempo de Retención: 1,14 min. (Método 2): Pureza: 97,1 %; Masa Observada: 518,12; Tiempo de Retención: 1,50 min. TLR9 Cl₅₀ (nM) = 1200.

Los siguientes ejemplos se prepararon de conformidad con los métodos generales descritos anteriormente usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiadas.

417		Ej. 416
418		Ej. 22
419		Ej. 22
420		Ej. 22
421		Ej. 22
422		Ej. 22

Ej. No.	LC/MS, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
417	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,92; Tiempo de Retención: 1,27 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 531,95; Tiempo de Retención: 1,66 min. Método de Preparación 1: 21 mg, 33 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,08 (m, 4H), 7,73-7,65 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,19 (br s, 2H), 2,06 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 2H), 0,87 (d, J=6,6 Hz, 6H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 800

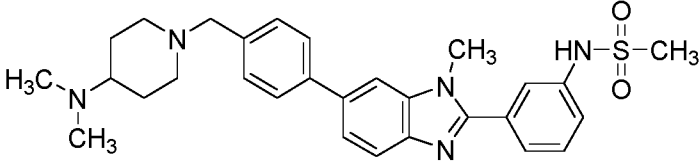
(continuación)

Ej. No.	LC/MS, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
418	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 503,20; Tiempo de Retención: 0,88 min. (Método 2): Pureza: 98,4 %; Masa Observada: 503,30; Tiempo de Retención: 1,68 min. Método de Preparación 1: 67 mg, 87 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18-8,05 (m, 4H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 5H), 2,42 (s, 5H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 2500
419	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 98,5 %; Masa Observada: 489,20; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 92,2 %; Masa Observada: 489,00; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 1: 45 mg, 56 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42-8,35 (m, 1H), 8,17-8,06 (m, 4H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09 (br d, J=3,1 Hz, 2H), 1,79 (br d, J=5,8 Hz, 4H) (tres protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 2100
420	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 91,6 %; Masa Observada: 567,30; Tiempo de Retención: 1,09 min. (Método 2): Pureza: 97,1 %; Masa Observada: 567,30; Tiempo de Retención: 1,49 min. Método de Preparación 1: 56 mg, 72 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08-7,96 (m, 2H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,38-7,22 (m, 1H), 7,07-6,90 (m, 1H), 4,15-4,02 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 1H), 2,53 (br d, J=19,3 Hz, 8H), 2,31 (br s, 4H), 1,86-1,62 (m, 5H), 1,55-1,35 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 5H), 1,00 (br d, J=6,4 Hz, 6H) (un protón oscurecido). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140
421	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 93,4 %; Masa Observada: 581,20; Tiempo de Retención: 1,13 min. (Método 2): Pureza: 96,7 %; Masa Observada: 581,40; Tiempo de Retención: 1,69 min. Método de Preparación 1: 41 mg, 53 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,01 (br dd, J=7,8, 3,5 Hz, 2H), 7,89 (dd, J=12,7, 8,1 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,17-4,01 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 5H), 2,39-2,21 (m, 3H), 2,02 (br s, 2H), 1,89-1,61 (m, 8H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 6H), 0,86 (d, J=6,4 Hz, 6H). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 140
422	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 565,30; Tiempo de Retención: 0,93 min. (Método 2): Pureza: 100 %; Masa Observada: 565,40; Tiempo de Retención: 1,48 min. Método de Preparación 2: 36 mg, 51 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09-8,00 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 1H), 7,11-6,95 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,73-3,52 (m, 1H), 3,29-2,95 (m, 2H), 2,62-2,47 (m, 9H), 2,40-2,24 (m, 2H), 2,11 (br s, 6H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 6H), 1,04-0,87 (m, 2H), 0,86-0,71 (m, 2H) (dos protones oscurecidos). TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 180

Los siguientes ejemplos se prepararon de conformidad con los métodos generales descritos en otra parte de este documento usando materiales de partida, reactivos y condiciones apropiadas.

Ej. No.	Estructura
423	
424	
425	
426	

(continuación)

Ej. No.	Estructura
427	

Ej. No.	LC/MS Analítico, Método de HPLC preparativa, Rendimiento, y RMN ¹ H
425	LC/MS Analítico (Método 2): Pureza: 93,4 %; Masa Observada: 417,3; Tiempo de Retención: 1,5 min.; Método de Preparación 1: 2,7 mg, 8 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,67 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,59 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,87 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,27 (br s, 6H), 2,14 - 2,04 (m, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 5H), 1,83 - 1,64 (m, 7H), 1,48 - 1,35 (m, 3H); TLR9 Cl ₅₀ (nM) = 61
426	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 493,2; Tiempo de Retención: 1,18 min; LC/MS Analítico (Método 2): Pureza: 97,8 %; Masa Observada: 493,2; Tiempo de Retención: 1,71 min. Método de Preparación 1: 1,3 mg, 3 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,10 - 2,84 (m, 2H), 2,76 (br s, 6H), 2,26 - 2,18 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 3H) (dos protones oscurecidos); TLR9 Cl ₅₀ (nM) = nd
427	LC/MS Analítico (Método 1): Pureza: 100 %; Masa Observada: 349,1; Tiempo de Retención: 0,67 min; LC/MS Analítico (Método 2): Pureza: 90,5 %; Masa Observada: 349,1; Tiempo de Retención: 0,67 min. Método de Preparación 1: 1,6 mg, 7 % de rendimiento; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 3H), 7,52 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (s, 1H), 2,93 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 6H), 1,99 (br t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,85 (br d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H); TLR9 Cl ₅₀ (nM) = nd

ENSAYOS BIOLOGICOS

5

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayos Reporteros de la Inhibición de TLR7/8/9

10

Las células HEK-Blue™ (Invivogen) sobreexpresión de receptores humanos TLR7, TLR8 o TLR9 se usaron para el cribado de inhibidores de estos receptores usando un gen indicador inducible SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a NF-κB y AP-1. Brevemente, las células se siembran en placas Greiner de 384 pocillos (15000 células por pocillo para TLR7, 20,000 para TLR8 y 25,000 para TLR9) y luego se tratan con compuestos de prueba en DMSO para producir un intervalo de concentración de respuesta a la dosis final de 0,05 nM-50 μM. Después de un pretratamiento compuesto de 30 minutos a temperatura ambiente, las células se estimulan con un ligando TLR7 (gardiquimod a una concentración final de 7,5 μM), ligando TLR8 (R848 a una concentración final de 15,9 μM) o ligando TLR9 (ODN2006 a una concentración final de 5 nM) para activar NF-κB y AP-1 que inducen la producción de SEAP. Después de una incubación de 22 horas a 37 °C, 5 % CO₂, los niveles SEAP se determinan con la adición del reagente de detección HEK-Blue™ (Invivogen), un medio de cultivo celular que permite la detección de SEAP, según especificaciones del fabricante. El porcentaje de inhibición se determina como el % de reducción de la señal HEK-Blue presente en los pocillos tratados con agonista más DMSO solo en comparación con los pocillos tratados con un inhibidor conocido.

25

Tabla 1

Ej. No.	TLR 9 Cl ₅₀ (μM)	TLR 7 Cl ₅₀ (μM)	TLR 8 Cl ₅₀ (μM)
1	0,056	5,9	1,1
2	0,123	16	>50
3	0,169	0,28	>50
4	0,253	4,7	>50
5	0,250	6,8	0,84
6	0,191	2,9	29
7	0,283	5,7	>50
8	0,210	2,5	>50
9	0,249	2,7	1,3
10	0,244	>50	>50

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	TLR 9 CI50 (µM)	TLR 7 CI50 (µM)	TLR 8 CI50 (µM)
11	0,033	5,0	>50
12	0,060	22	>50
13	0,617	>50	>50
14	0,509	>50	>50
15	0,019	7,1	>50
16	0,0104	10	>50
17	0,025	6,5	>50
18	0,029	7,7	>50
19	0,028	2,5	>50
20	0,069	4,1	>50
21	0,024	2,6	>50
22	0,0076	24	>50
23	0,159	8,8	>50
24	0,048	3,0	>50
25	0,164	3,0	>50
26	0,132	32	>50
27	0,106	2,4	>50
28	0,019	2,7	>50
29	0,0112	6,6	>50
30	0,254	9,8	>50
31	0,749	>50	>50
32	0,212	5,7	>50
33	0,681	8,1	35,0
34	0,173	16	>50
35	0,852	25	>50
36	0,357	6,6	4,6
37	0,388	7,5	>50
38	0,208	3,4	>50
39	0,590	6,4	30
40	0,149	2,3	46
41	0,404	3,7	1,6
42	0,255	32	>50
43	0,0098	0,65	31,0
44	0,052	9,1	5,5
45	0,020	11	>50
46	0,610	18	>50
47	0,013	7,2	>50
48	0,019	>50	>50
49	0,065	5,8	>50
50	0,023	2,9	>50
51	0,130	20	>50
52	0,129	4,8	>50
53	0,421	24	>50
54	0,131	7,7	>50
55	0,140	9,3	>50
56	0,050	3,2	>50
57	0,171	16	>50
58	0,047	3,1	>50
59	0,100	3,8	>50
60	0,045	1,5	>50
61	0,049	n.d.	n.d.
62	0,345	0,74	>50
63	0,196	n.d.	n.d.
64	0,091	n.d.	n.d.
65	0,297	n.d.	n.d.
66	0,069	n.d.	n.d.
67	0,044	n.d.	n.d.
68	0,085	n.d.	n.d.
69	0,241	n.d.	n.d.
70	0,208	n.d.	n.d.
71	1,77	n.d.	n.d.

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	TLR 9 CI50 (µM)	TLR 7 CI50 (µM)	TLR 8 CI50 (µM)
72	0,088	n.d.	n.d.
73	0,270	n.d.	n.d.
74	0,037	n.d.	n.d.
75	0,063	n.d.	n.d.
76	0,257	n.d.	n.d.
77	0,031	n.d.	n.d.
78	0,267	n.d.	n.d.
79	0,111	n.d.	n.d.
80	0,358	n.d.	n.d.
81	0,049	n.d.	n.d.
82	0,032	n.d.	n.d.
83	0,210	n.d.	n.d.
84	0,072	18,6	>25
85	0,106	5,7	>25
86	0,300	5,2	>50
87	0,950	>50	>50
88	0,363	>50	>50
89	0,162	>50	>50
90	0,231	>50	>50
91	0,104	19,4	>50
92	0,105	>50	>50
93	0,650	>50	>50
94	0,073	>50	>50
95	0,029	>50	>50
96	0,073	7,3	>50
97	0,079	47,0	>50
98	0,010	23,8	>50
99	0,358	38,3	>50
100	0,062	39,9	>50
101	0,075	19,5	>50
102	0,030	9,8	>50
103	0,054	25,9	>50
104	0,140	39,2	>50
105	0,095	25,5	>50
106	0,387	35,1	>50
107	0,269	5,8	>50
108	0,0258	24,0	>50
109	0,090	17,2	>50
110	0,083	1,2	>50
111	0,024	1,5	>50
112	0,127	>50	>50
113	0,032	>50	>50
114	0,013	>50	16,7
115	0,024	1,9	n.d.
116	0,051	3,5	>50
117	0,071	2,2	>50
118	0,116	19,2	>25
119	1,09	n.d.	n.d.
120	0,178	n.d.	n.d.
121	0,019	14,5	>25
122	0,139	8,9	>25
123	0,889	n.d.	n.d.
124	0,577	3,1	>50
125	0,028	0,6	2,1
126	0,588	n.d.	4,5
127	0,031	n.d.	n.d.
128	0,268	n.d.	n.d.
129	0,185	n.d.	n.d.
130	0,022	n.d.	n.d.
131	0,059	n.d.	n.d.
132	0,202	n.d.	n.d.

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	TLR 9 CI50 (µM)	TLR 7 CI50 (µM)	TLR 8 CI50 (µM)
133	2,20	n.d.	n.d.
134	0,020	n.d.	n.d.
135	0,023	n.d.	n.d.
136	0,136	n.d.	n.d.
137	0,019	n.d.	n.d.
138	0,062	n.d.	n.d.
139	0,211	n.d.	n.d.
140	0,290	n.d.	n.d.
141	0,248	n.d.	n.d.
142	0,068	n.d.	n.d.
143	0,085	n.d.	n.d.
144	0,062	n.d.	n.d.
145	0,024	n.d.	n.d.
146	0,070	n.d.	n.d.
147	0,199	n.d.	n.d.
148	0,034	n.d.	n.d.
149	0,047	n.d.	n.d.
150	0,032	n.d.	n.d.
151	0,172	n.d.	n.d.
152	0,084	14,7	>25
153	0,0123	14,3	>25
154	0,030	9,0	>25
155	0,163	n.d.	n.d.
156	0,031	8,9	>25
157	0,339	n.d.	n.d.
158	1,61	>25	>25
159	0,934	>25	>25
160	0,052	23,5	>25
161	0,211	>25	>25
162	0,061	19,9	>25
163	0,599	6,2	>25
164	0,109	>25	>25
165	1,30	>25	>25
166	0,040	4,7	>25
167	0,788	>25	>25
168	0,051	14,0	>25
169	0,204	10,5	23,7
170	4,44	n.d.	n.d.
171	0,653	n.d.	n.d.
172	1,78	n.d.	n.d.
173	1,11	n.d.	n.d.
174	0,480	>50	>50
175	0,527	n.d.	n.d.
176	0,680	n.d.	n.d.
177	0,120	>50	>50
178	0,238	>50	>50
179	0,184	>50	>50
180		>50	>50
181	0,641	>50	>50
182	0,316	>50	>50
183	0,110	>50	>50
184	0,850	>50	>50
185	0,697	>50	>50
186	7,30	>50	>50
187	0,523	>50	>50
188	0,441	>50	>50
189	0,154	>50	>50
190	2,63	>50	>50
191	0,096	3,8	>50
192	0,186	>50	>50
193	0,082	>50	>50

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	TLR 9 CI50 (µM)	TLR 7 CI50 (µM)	TLR 8 CI50 (µM)
194	0,631	45,6	>50
195	0,490	>50	>50
196	0,578	>50	>50
197	0,155	>50	>50
198	0,057	>50	>50
199	0,075	25,6	>50
200	0,380	47,8	>50
201	0,097	14,4	>50
202	0,502	>50	>50
203	0,108	15,4	>50
204	0,781	>50	>50
205	0,114	21,3	>50
206	0,840	>50	>50
207	0,110	18,3	>50
208	0,937	>50	>50
209	0,081	16,7	16,7
210		>50	>50
211	0,165	>50	>50
212	0,456	>50	>50
213	0,335	>50	>50
214	4,66	>50	>50
215	0,070	17,0	>50
216	0,269	23,2	>50
217	0,125	12,9	>50
218	0,140	5,6	48,7
219	0,065	18,5	>50
220	0,683	41,9	>50
221	0,354	7,8	>50
222	0,133	35,6	>50
223	0,290	>50	>50
224	0,192	25,7	>50
225	5,35	>50	>50
226	0,898	>50	>50
227	0,407	27,4	>50
228	0,069	1,4	16,7
229	0,095	43,2	>50
230	0,036	32,4	>50
231	0,058	>50	>50
232	0,045	22,4	>50
233	0,058	29,0	>50
234	0,152	>50	>50
235	1,73	>50	>50
236	0,099	>50	>50
237	0,087	>50	>50
238	0,058	34,6	>50
239	0,290	51,2	>50
240	0,121	6,6	>50
241	1,71	>50	>50
242	0,158	14,2	>50
243	0,943	>50	>50
244	3,57	>50	>50
245	1,06	>50	>50
246	0,398	26,2	>50
247	0,030	21,1	>50
248	0,078	>50	>50
249	0,032	21,5	>50
250	0,110	36,7	>50
251	0,071	19,5	>50
252	0,059	14,8	>50
253	0,278	>50	>50
254	5,31	>50	>50

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	TLR 9 CI50 (µM)	TLR 7 CI50 (µM)	TLR 8 CI50 (µM)
255	0,072	>50	>50
256	0,315	17,6	>50
257	0,049	30,7	>50
258	0,100	18,8	>50
259	0,500	>50	>50
260	0,660	21,5	>50
261	0,154	7,9	>50
262	0,171	14,1	>50
263	1,77	11,9	n.d.
264	0,281	2,3	20,7
265	1,04	7,6	>50
266	0,097	18,6	>50
267	0,347	>50	>50
268	0,060	27,6	>50
269	0,176	12,0	21,5
270	0,065	17,7	>50
271	0,407	31,6	>50
272	0,600	0,0	>50
273	0,303	7,5	>50
274	0,051	26,1	>50
275	0,089	>50	>50
276	0,167	1,5	>50
277	0,269	1,0	16,3
278	0,058	9,0	>50
279	1,22	19,5	>50
280	0,073	0,7	>50
281	0,124	7,0	>50
282	0,108	7,1	>50
283	0,016	4,7	>50
284	0,118	5,3	>50
285	0,248	4,8	>50
286	0,041	29,0	>50
287	0,104	0,0	>50
288	0,105	31,7	>50
289	0,029	3,2	>50
290	0,144	22,2	>50
291	0,057	1,8	34,8
292	0,147	21,7	>50
293	0,011	8,2	44,2
294	0,055	2,3	>50
295	0,024	0,7	>50
296	0,022	14,1	>50
297	0,023	12,5	>50
298	0,058	3,0	>50
299	0,0033	2,1	>50
300	0,020	2,9	>50
301	0,048	3,1	>50
302	0,048	1,9	>50
303	0,014	4,2	>50
304	0,180	12,3	>50
305	0,090	8,6	>50
306	0,017	9,5	>50
307	0,0035	20,5	>50
308	0,0067	2,6	>50
309	0,034	1,9	>50
310	0,046	>50	>50
311	0,072	>50	>50
312	0,064	>50	>50
313	0,069	>50	>50
314	0,192	6,1	>50
315	0,147	6,2	>50

ES 2 999 539 T3

(continuación)

Ej. No.	TLR 9 CI50 (µM)	TLR 7 CI50 (µM)	TLR 8 CI50 (µM)
316	0,014	>50	16,7
317	0,018	>50	16,7
318	0,269	10,2	>50
319	0,094	1,4	>50
320	0,077	n.d.	n.d.
321	0,036	1,9	>50
322	0,012	1,4	>50
323	0,060	2,1	>50
324	0,042	1,5	>50
325	0,015	8,2	>50
326	0,023	1,3	>50
327	0,111	2,0	18,4
328	0,012	2,3	>50
329	0,028	1,2	>50
330	1,39	n.d.	n.d.
331	0,143	n.d.	n.d.
332	0,172	>50	>50
333	0,329	>50	>50
334	0,296	>50	>50
335	0,130	>50	>50
336	0,077	25,4	>50
337	0,053	1,2	>50
338	0,258	3,8	>50
339	0,343	12,7	>25
340	0,084	n.d.	n.d.
341	0,037	2,2	16,7
342	0,123	12,7	>25
343	0,156	12,6	>25
344	0,0124	10,8	>50
345	0,132	n.d.	n.d.
346	0,056	7,6	>25
347	0,044	n.d.	n.d.
348	0,180	n.d.	n.d.
349	0,024	n.d.	n.d.
350	0,055	n.d.	n.d.
351	0,048	n.d.	n.d.
352	0,026	n.d.	n.d.
353	0,016	0,1	8,2
354	0,085	7,5	0,7
355	0,011	0,2	3,1
356	0,041	n.d.	n.d.
357	0,032	0,3	7,9
358	0,0081	0,1	2,8
359	0,076	2,9	14,9
360	0,0097	0,7	26,3
361	0,020	n.d.	n.d.
362	0,152	n.d.	n.d.
363	0,100	4,3	n.d.
364	0,310	>50	>50
365	0,300	2,1	14,2
366	0,446	n.d.	n.d.
367	0,508	2,3	1,9
368	0,414	1,4	1,7
369	0,121	0,9	n.d.
370	0,056	1,8	4,5
371	0,055	1,8	6,8
372	0,054	1,4	5,1
374	0,279	0,8	>50
375	0,203	1,3	0,4
376	0,206	0,8	1,4
377	0,346	1,3	19,6

(continuación)

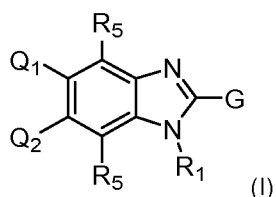
Ej. No.	TLR 9 CI50 (μ M)	TLR 7 CI50 (μ M)	TLR 8 CI50 (μ M)
378	0,349	2,2	17,1
379	0,098	1,0	18,8
380	0,174	1,3	0,3
381	0,140	n.d.	n.d.
382	3,24	n.d.	n.d.
383	0,068	2,2	2,3
384	41,0	n.d.	n.d.
385	0,179	1,2	5,6
386	0,267	1,7	4,4
387	0,056	0,0	7,3
388	0,227	0,4	3,2
389	0,327	0,3	1,8
390	0,091	4,2	10,2
391	0,178	2,1	11,7
392	0,466	10,2	6,4
393	0,334	>50	9,5
394	0,563	>50	5,7
395	1,36	11,2	n.d.
396	0,203	6,7	n.d.
397	0,086	2,6	n.d.
398	0,128	1,7	n.d.
399	0,097	1,0	2,7
400	0,076	1,5	1,3
401	0,104	2,7	1,2
402	0,0039	0,6	5,8
403	0,094	0,3	15,8
404	0,069	0,1	7,2
405	0,021	0,3	0,9
406	0,133	0,6	2,0
407	0,046	0,8	5,0
408	0,136	1,6	0,9
409	0,0053	1,5	1,0
410	0,044	n.d.	n.d.
411	0,0009	n.d.	n.d.
412	0,077	n.d.	n.d.
413	1,88	>50	5,4
414	177	n.d.	n.d.
415	0,065	n.d.	n.d.
416	1,19	n.d.	n.d.
417	0,800	n.d.	n.d.
418	2,51	n.d.	n.d.
419	2,14	2,3	8,4
420	0,136	>50	42,2
421	0,139	0,7	>50
422	0,180	4,0	27,3

n.d.: no determinado

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

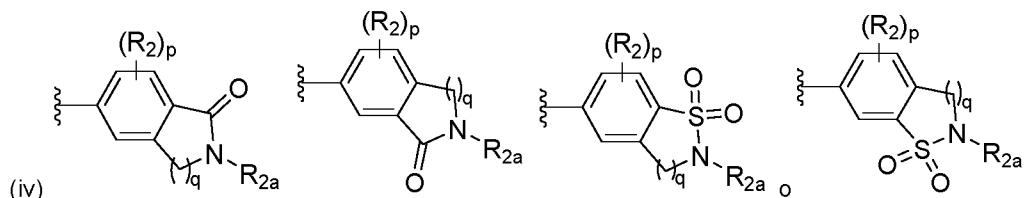
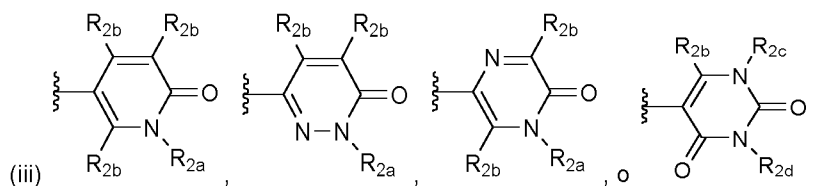
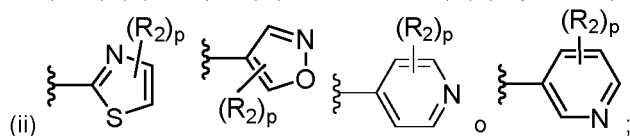
1. Un compuesto de la Fórmula (I):



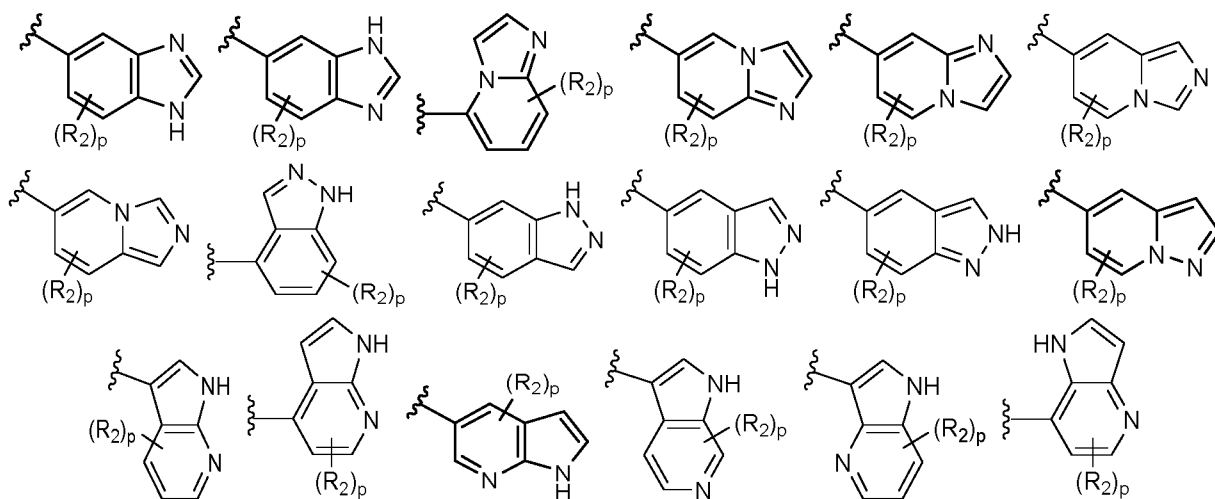
o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque:

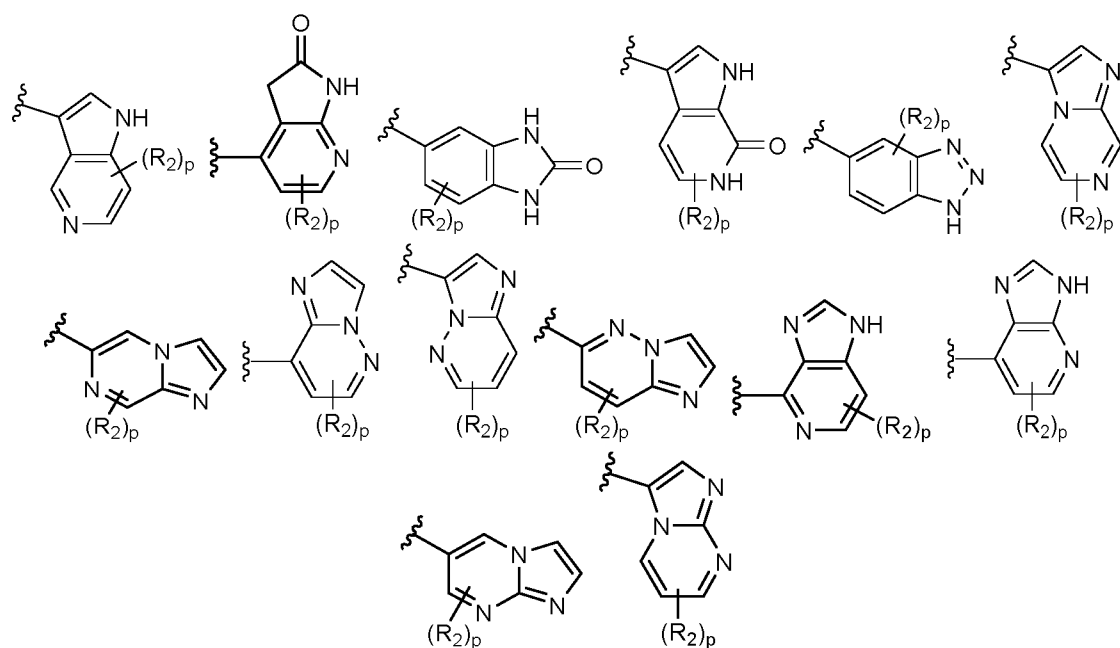
uno de Q₁ y Q₂ es A y el otro de Q₁ y Q₂ es R₅;
G es:

(i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, -CN, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, -NR_xR_x, -C(O)NR_yR_y, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)₂(fenilo), -S(O)₂NR_xR_x, -NR_xS(O)₂(alquilo C₁₋₃), -S(O)(NH)NR_xR_x, y -P(O)(OCH₂CH₃)₂;

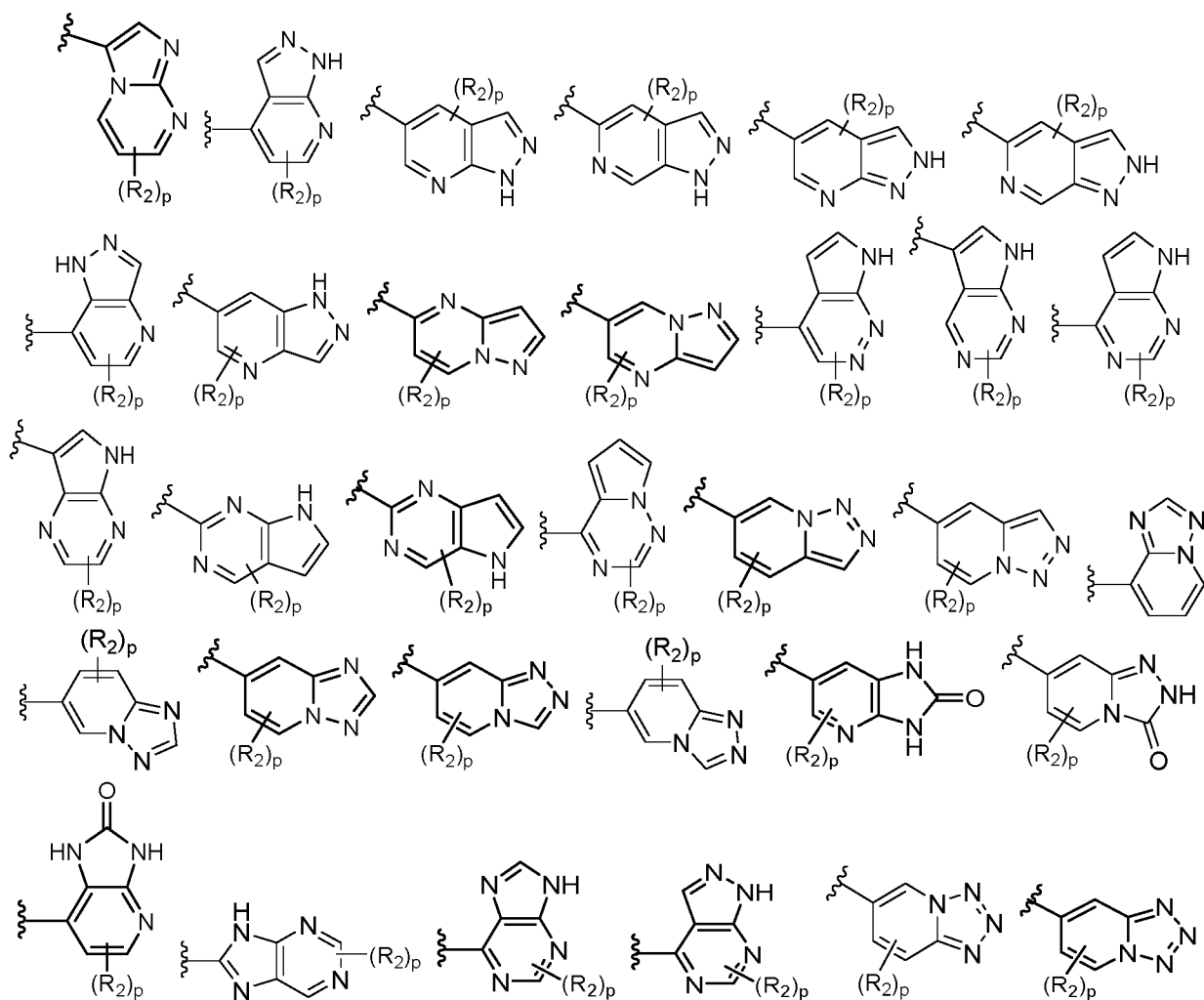


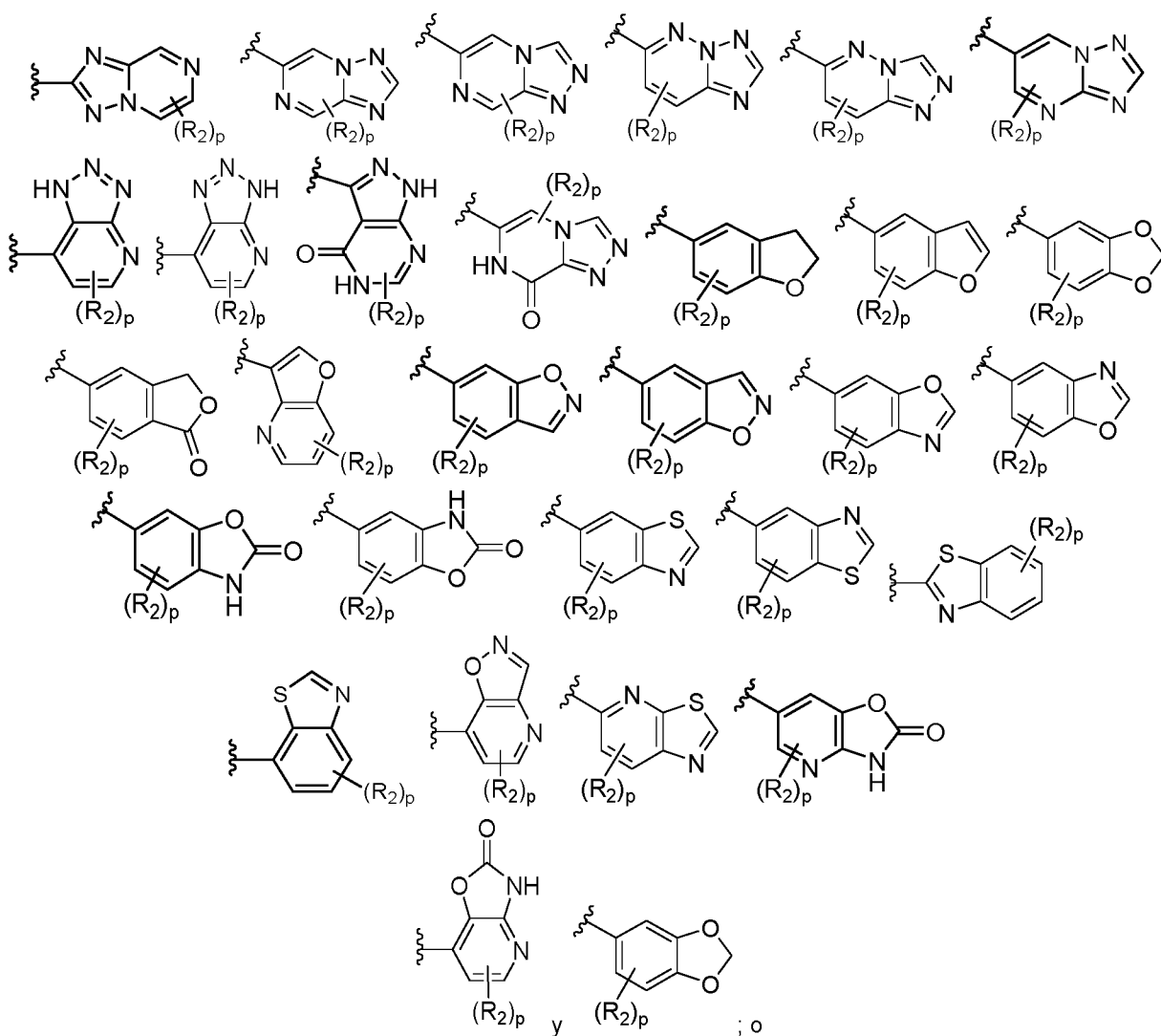
(v) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



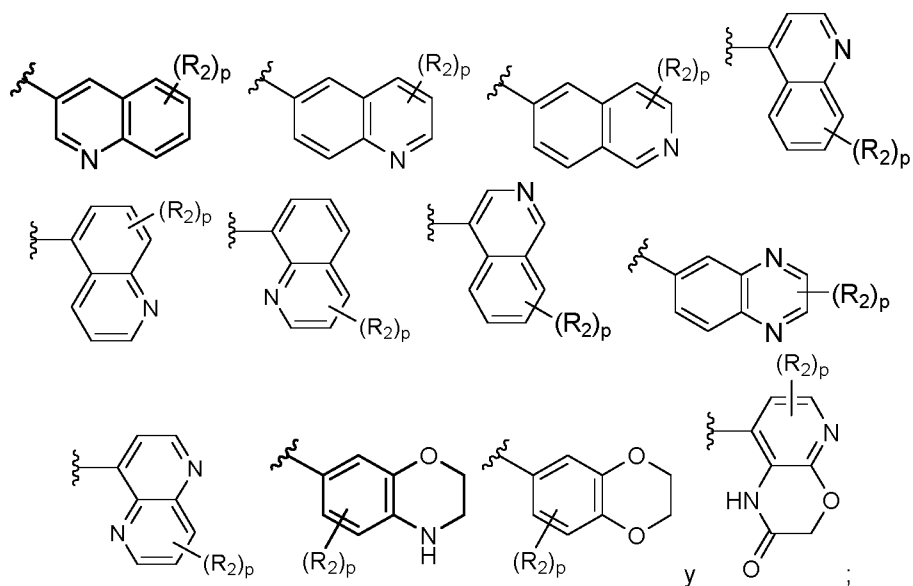


5





(vi) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, 6-azabicyclo[3,2,1]octanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con -L-R₄ y cero a 3 R_{4b};

L es un enlace, $-(CR_xR_x)_{1-2}$, $-O-$, o $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$;

R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , o cicloalquilo C_{3-4} ;

cada R_2 es independientemente halo, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-2} , cianoalquilo C_{1-2} , hidroxialquilo C_{1-3} , aminoalquilo C_{1-3} , $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O$ (alquilo C_{1-4}), fluoroalcoxi C_{1-3} , $-(CH_2)_{1-4}O$ (alquilo C_{1-3}), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O$ (alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x$ (hidroxialquilo C_{1-5}), $-C(O)NR_x$ (alcoxialquilo C_{2-6}), $-C(O)NR_x$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NR_yR_y$, $-NR_y$ (fluoroalquilo C_{1-3}), $-NR_y$ (hidroxialquilo C_{1-4}), $-NR_xCH_2$ (fenilo), $-NR_xS(O)_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-NR_xC(O)$ (alquilo C_{1-3}), $-NR_xCH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-3}), $-S(O)_2N$ (alquilo C_{1-3})₂, $-S(O)(NH)N$ (alquilo C_{1-3})₂, $-(CH_2)_{0-2}$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-(CH_2)_{0-2}$ (fenilo), morfolinilo, dioxotiomorfolinilo, dimetil pirazolilo, metilpiperidinilo, metilpiperazinilo, amino-oxadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, o $-C(O)$ (tiazolilo);

R_{2a} es alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_{0-4}O$ (alquilo C_{1-3}), cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH_2$ (fenilo), tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o fenilo;

cada R_{2b} es independientemente hidrógeno, halo, $-CN$, $-NR_xR_x$, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} , $-(CH_2)_{0-2}O$ (alquilo C_{1-3}), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-3}), $-C(O)NR_x$ (alquilo C_{1-3}), $-CR_x=CR_xR_x$, o $-CR_x=CH$ (cicloalquilo C_{3-6});

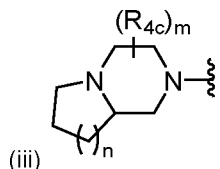
R_{2c} es R_{2a} o R_{2b} ;

R_{2d} es R_{2a} o R_{2b} ; siempre y cuando uno de R_{2c} y R_{2d} es R_{2a} , y el otro de R_{2c} y R_{2d} es R_{2b} ;

R_4 es:

(i) $-N(CH_3)_2$;

(ii) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o piridinilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a} ; o



cada R_{4a} es independientemente alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_{1-2}O$ (alquilo C_{1-2}), cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH_2$ (oxetanilo), $-C(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $-NR_x$ (alquilo C_{1-3}), $-NR_x$ (cicloalquilo C_{3-6}), azetidínilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de $-OH$ o $-CH_3$;

R_{4b} es F, Cl, o $-CH_3$;

cada R_{4c} es independientemente alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)OCH_2CH_3$, o cicloalquilo C_{3-6} ;

cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, Cl, alquilo C_{1-2} , fluoroalquilo C_{1-2} , o ciclopropilo;

cada R_x es independientemente hidrógeno o $-CH_3$;

cada R_y es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

m es cero, 1, o 2;

n es cero, 1, o 2;

p es cero, 1, 2, 3, o 4; y

q es 1 o 2.

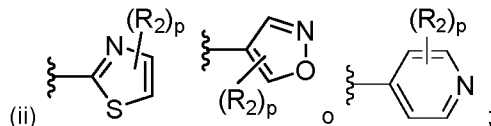
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque Q_1 es R_5 y Q_2 es A.

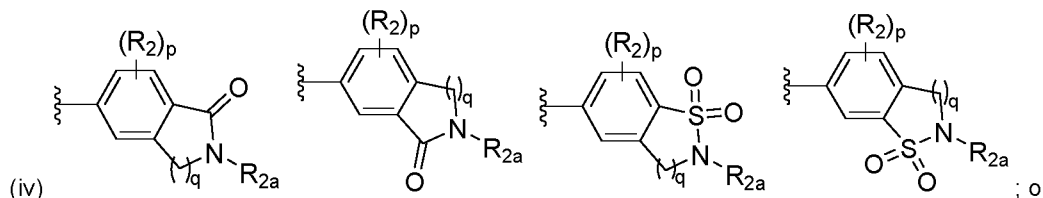
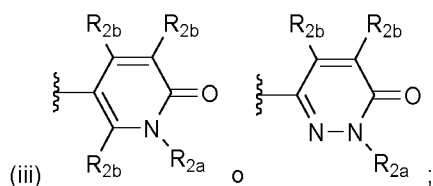
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque Q_1 es A y Q_2 es R_5 .

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque:

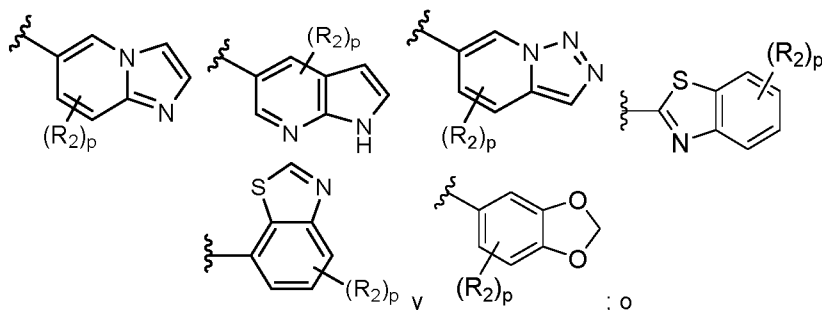
G es:

(i) fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-C(O)NR_yR_y$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (fenilo), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-S(O)(NH)NR_xR_x$, y $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$;

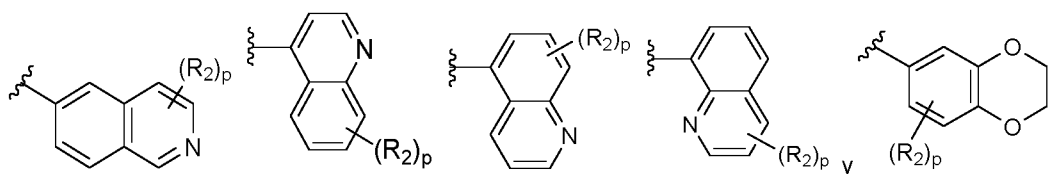




(v) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



(vi) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con -L-R₄ y cero a 2 R_{4b};

L es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, o -C(O)(CH₂)₀₋₂-;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o fluoroalquilo C₁₋₂;

cada R₂ es independientemente F, Cl, -CN, -OH, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, cianoalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₃, aminoalquilo C₁₋₂, -(CH₂)₀₋₂O(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, -NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(fenilo), o fenilo;

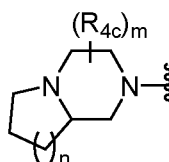
R_{2a} es alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, cicloalquilo C₃₋₆, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CH₂(fenilo), tetrahydrofurano, o fenilo;

cada R_{2b} es independientemente hidrógeno, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₃, -(CH₂)₀₋₂O(alquilo C₁₋₂), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(ciclopropilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₂), -C(O)NR_x(alquilo C₁₋₃), -CR_x=CH₂, o -CH=CH(cicloalquilo C₃₋₆);

R₄ es:

(i) pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a}; o

(ii)



cada R_{4a} es independientemente alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, cicloalquilo C_{3-6} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CH_2$ (oxetanilo), $-C(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $-NR_x$ (alquilo C_{1-3}), $-NR_x$ (ciclopropilo), azetidinilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, fenilo, o piperidinilo sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de $-OH$ o $-CH_3$;

R_{4b} es F o $-CH_3$;

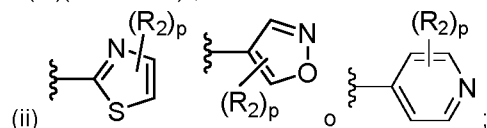
cada R_{4c} es independientemente alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-3} , $-CH_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-C(O)$ (alquilo C_{1-4}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)CH_2$ (fenilo), $-C(O)OCH_2CH_3$, o cicloalquilo C_{3-6} ; y

cada R_5 es independientemente hidrógeno, F, Cl, alquilo C_{1-2} , fluoroalquilo C_{1-2} , o ciclopropilo.

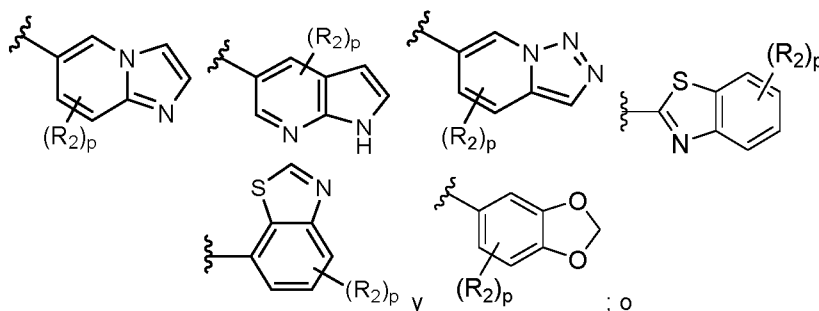
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque:

G es:

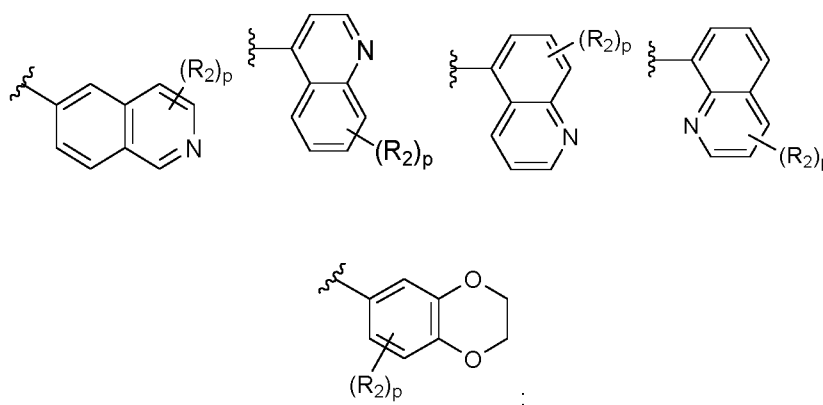
(i) fenilo sustituido con cero a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, ciclopropilo, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2$ (fenilo), $-NHS(O)_2CH_3$, y $-P(O)(OCH_2CH_3)_2$;



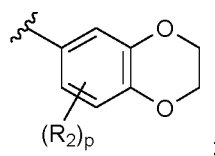
(iii) un anillo heterocíclico de 9 miembros seleccionado a partir de:



(iv) anillo heterocíclico de 10 miembros seleccionado a partir de:



y



A es piperidinilo, fenilo, piridinilo, o azabicyclo[3,2,1]octanilo, cada uno sustituido con $-L-R_4$ y cero a 2 R_{4b} ;

L es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-O-$;

R_1 es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, o ciclopropilo;

cada R_2 es independientemente F, $-CH_3$, o $-OCH_3$;

R_4 es pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, piridinilo, azaespiro[3,3]heptanilo, azabicyclo[3,2,1]octanilo, diazaespiro[3,3]heptanilo, o hexahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, cada uno sustituido con cero a 2 R_{4a} ;

R_{4a} es independientemente $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, $-CH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2$ (ciclobutilo), $-CH_2$ (oxetanilo), $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-$

$N(CH_3)$ (ciclopropilo), azetidino, oxetano, tetrahidropirano, pirrolidino, fenilo, o piperidino sustituido con cero a 2 sustituyentes seleccionados de $-OH$ o $-CH_3$; y cada R_5 es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, o $-CF_3$.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque:

Q_1 es R_5 ;

Q_2 es A.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque:

Q_1 es A;

Q_2 es R_5 ;

G es dimetoxifenilo;

A es piperidino sustituido con $-L-R_4$;

L es un enlace;

R_1 es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CHF_2$;

cada R_2 es independientemente F, $-CH_3$, o $-OCH_3$;

R_4 es piperidino sustituido con R_{4a} ;

R_{4a} es independientemente $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, o ciclopropilo; y

cada R_5 es independientemente hidrógeno o $-CF_3$.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales de los mismos, caracterizado porque dicho compuesto es:

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (26);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (27);

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (28);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (29);

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (30);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (31);

1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (32);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (33);

2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (34);

5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (35);

2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (36);

5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol (37);

1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (38);

5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-(2,2-difluoroetil)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (39);

2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (40);

2-(3,4-dimetoxifenil)-1-etil-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (41);

2-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol (42);

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (43);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (44);

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (45);

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (46);

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(2-isobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (47);

6-(1-(2-(ciclopropilometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (48);

6-(1-(2-ciclobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (49);

2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(8-(1-isobutilopiperidin-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (50);

6-(8-(1-ciclopropilopiperidin-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (51);

6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (52);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (53);

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (54);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (55);

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (56);

6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (57);

- tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (58);
 4-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (59);
 2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (60);
 5 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (61);
 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (62);
 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (63);
 2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (64);
 10 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (65);
 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (66);
 2-(3-bromo-4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (67);
 2-(4-ciclopropilofenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (68);
 15 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (69);
 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]tiazol (70);
 4-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (71);
 20 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (72);
 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (73);
 6-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)isoquinolina (74);
 25 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(4-(fenilosulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (75);
 2-(3-(difluorometoxi)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (76);
 7-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzo[d]tiazol (77);
 2-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (78);
 30 2-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiazol (79);
 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (80);
 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol (81);
 8-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolina (82);
 35 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (83);
 6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (84-85);
 6-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (86);
 7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (87);
 40 4-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (88);
 4-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (89-90);
 7-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (91);
 7-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (92-93);
 45 7-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (94-95);
 5-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (96);
 5-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (97-98);
 50 6-fluoro-5-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (99);
 6-fluoro-5-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (100-101);
 7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (102);
 7-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (103-104);
 55 4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (105);
 4-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (106-107);
 60 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (108-109);
 6-(1-(1-ciclobutiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (110-111);
 4-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzenosulfonamida (112);
 7-fluoro-6-(1-(1-isopropiloazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (113-114);
 65 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (115);

- 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (116-117);
- 6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (118);
- 5 6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,7-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (119);
- 6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,5-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (120);
- 6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (121);
- 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (122);
- 10 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (123-124);
- 6-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (125);
- 6-(6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (126);
- 15 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (127);
- 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (128);
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (129);
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (130);
- 20 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (131);
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (132);
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (133);
- 6-(1-(1-isopropilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (134);
- 6-(1-(1-ciclobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (135);
- 25 6-(1-(1-isobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (136);
- 6-(1-(1-ciclopropilometil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (137);
- 6-(1-(1-(ciclobutilometil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (138);
- 30 6-(1-(2-isopropil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (139);
- 6-(1-(2-ciclobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (140);
- 6-(1-(2-isobutil-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (141);
- 35 6-(1-(2-ciclopropilometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (142);
- 6-(1-(2-(ciclobutilometil)-2-azaespiro[3,3]heptan-6-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (143);
- 40 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (144-145);
- 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (146-147);
- 6-(1-(8-ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (148-149);
- 45 6-(1-(8-ciclobutilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (150-151);
- 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (152-153);
- 50 6-(1-(8-ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (154-155);
- 6-(1-(8-ciclobutilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (156-157);
- 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (158-159);
- 55 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1-(8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (160-161);
- 6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (162-163);
- 60 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (164-165);
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,4-dimetil-6-(1-(8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (166-167);
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (168-169);
- 65 6-(4-(4-isobutilopiperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (170);

- 6-(4-(4-(ciclopropilometil)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (171);
 6-(4-(4-(ciclobutilometil)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (172);
 6-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (173);
 6-(4-(4-(ciclobutilopiperazin-1-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (174);
 5 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (175);
 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
 (176);
 7-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (177);
 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (178);
 10 6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (179);
 6-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (180);
 7-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (181);
 7-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol
 (182);
 15 7-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-ilmetil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (183);
 4-fluoro-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (184);
 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (185);
 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (186);
 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
 20 benzo[d]imidazol (187);
 4-fluoro-5-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (188);
 4-fluoro-5-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
 benzo[d]imidazol (189-190);
 5-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
 25 1H-benzo[d]imidazol (191-192);
 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-ilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-
 1H-benzo[d]imidazol (193-194);
 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
 benzo[d]imidazol (195-196);
 30 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
 4-il)-1H-benzo[d]imidazol (197-198);
 4-fluoro-5-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
 benzo[d]imidazol (199-200);
 7-fluoro-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (201);
 35 5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (202);
 5-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
 (203);
 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-ilmetil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol
 (204);
 40 5-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (205);
 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (206);
 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
 benzo[d]imidazol (207);
 7-fluoro-5-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (208);
 45 7-fluoro-5-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
 benzo[d]imidazol (209-210);
 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
 4-il)-1H-benzo[d]imidazol (211-212);
 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
 50 benzo[d]imidazol (213-214);
 5-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
 benzo[d]imidazol (215-216);
 5-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
 1H-benzo[d]imidazol (217-218);
 55 7-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
 (219-220);
 5-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (221);
 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (222);
 6-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (223);
 60 6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
 (224);
 5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (225);
 5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
 benzo[d]imidazol (226);
 5-fluoro-6-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (227);
 65 5-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-

benzo[d]imidazol (228-229);
6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
1H-benzo[d]imidazol (230-231);
6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
5 benzo[d]imidazol (232-233);
5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (234-235);
5-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
4-il)-1H-benzo[d]imidazol (236-237);
10 5-fluoro-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (238-239);
6-fluoro-5-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (240);
5-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (241);
5-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
15 (242);
5-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (243);
6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (244);
6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (245);
20 6-fluoro-5-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (246);
6-fluoro-5-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (247-248);
5-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
1H-benzo[d]imidazol (249-250);
25 5-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (251-252);
6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (253-254);
6-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
4-il)-1H-benzo[d]imidazol (255-256);
30 6-fluoro-5-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (257-258);
7-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (259);
6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (260);
35 6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol
(261);
6-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (262);
7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (263);
7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
40 benzo[d]imidazol (264);
7-fluoro-6-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (265);
7-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (266-267);
6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
45 1H-benzo[d]imidazol (268-269);
6-(1-(8-(ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (270-271);
7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (272-273);
50 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
4-il)-1H-benzo[d]imidazol (274-275);
7-fluoro-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (276-277);
4-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (278);
55 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(oxetan-3-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (279);
4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (280);
4-fluoro-6-(1'-(2-metoxietil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (281);
6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-
60 1H-benzo[d]imidazol (282-283);
4-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-
benzo[d]imidazol (284-285);
4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(oxetan-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-
benzo[d]imidazol (286-287);
65 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-
4-il)-1H-benzo[d]imidazol (288-289);

- 4-fluoro-6-(1-(8-(2-metoxietil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (290-291);
 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (292-293);
 5 4-fluoro-6-(1-(1-isopropilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (294-295);
 4-fluoro-6-(1-(1-isobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (296-297);
 6-(1-(1-(ciclopropilometil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (298-299);
 10 4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (300-301);
 4-fluoro-6-(1-(1-(2-metoxietil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (302-303);
 15 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (304-305);
 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (306-307);
 6-(1-(1-(2-metoxietil)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (308-309);
 20 7-fluoro-6-(1-(1-isobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (310-311);
 6-(1-(1-(ciclobutilazepan-4-il)piperidin-4-il)-7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (312-313);
 25 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(oxetan-3-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (314-315);
 7-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)azepan-4-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (316-317);
 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-fenil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (318);
 30 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (319);
 1-ciclopropil-6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (320);
 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (321);
 35 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (322-323);
 1-ciclopropil-6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (324-325);
 40 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (326-327);
 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (328-329);
 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,7-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (330);
 6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,5-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (331);
 45 6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (332-333);
 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (334);
 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (335-336);
 50 6-(1'-ciclobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (337);
 6-(1'-(ciclopropilometil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (338);
 6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (339);
 55 6-(1-(8-(ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (340-341);
 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (342);
 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (343);
 60 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (344);
 6-(1-(8-ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (345);
 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (346);
 65 6-(1-(8-ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (347);

- benzo[d]imidazol (347);
 2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (348);
 6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (349-350);
 6-(1-(8-ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-2-(3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol (351-352);
 6-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (353);
 6-(6-(1-(8-ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (354);
 6-(6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (355-356);
 6-(6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (357);
 6-(6-(1-(8-ciclopropilometil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (358);
 6-(6-(1-(8-isobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (359);
 6-(6-(1-(8-ciclopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (360);
 6-(6-(1-(8-ciclobutil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (361);
 6-(6-(1-(8-isopropil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)piperidin-4-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-8-metoxi-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridina (362);
 1,4-dimetil-6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (363);
 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (364);
 6-(6-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (365);
 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenetil)-4-metilpiperidin-4-ol (366);
 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (367);
 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (368);
 1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (369);
 1,4-dimetil-6-(4-(6-metil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (370);
 6-(4-(6-isobutil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (371);
 1-ciclopropil-4-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-6-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (372);
 N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)piperidin-4-amina (374);
 N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)piperidin-4-amina (375);
 1-(4-(2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (376);
 1-(4-(2-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (377);
 1-(4-(2-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (378);
 N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)piperidin-4-amina (379);
 1-(4-(2-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (380);
 1-(4-(2-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (381);
 1-(4-(2-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (382);
 4-(6-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzonitrilo (383);
 N,N-dimetil-1-(4-(1-metil-2-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)piperidin-4-amina (384);
 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (385);
 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)-N-etil-N-metilpiperidin-4-amina (386);
 6-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (387);
 6-(3-fluoro-4-(cis-5-metilohexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (388);
 6-(4-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)metil)-3-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (389);
 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-fluorobencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (390);
 6-(3,4-difluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (391);
 1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2,6-difluorobencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (392);
 N-ciclopropil-1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N-metilpiperidin-4-

- amina (393);
N-ciclopropil-1-(4-(1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-2-fluorobencil)-N-metilpiperidin-4-amina (394);
1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (395);
5 6-(4-((cis-5-isobutiloheptahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (396);
6-(4-((cis-5-isopropiloheptahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (397);
1,4-dimetil-6-(4-((cis-5-metiloheptahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (398);
10 6-(4-((6-isopropil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (399);
1,4-dimetil-6-(4-(1'-metil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (400);
6-(4-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (401);
15 6-(4-((4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (402);
6-(4-((4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (403);
6-(3-fluoro-4-((6-isopropil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (404);
20 6-(3-fluoro-5-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (405);
6-(3-((4-(azetidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-5-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (405);
1-ciclopropil-4-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(3-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (407);
25 1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (408);
4-fluoro-1-metil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (409);
1-ciclopropil-4-fluoro-6-(4-((6-isopropil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (410);
30 1-ciclopropil-4-fluoro-6-(4-((6-isobutil-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (411);
1-ciclopropil-4-fluoro-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)metil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (412);
35 6-(4-((4-isopropilopiperazin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (413);
6-(4-((4-isobutilopiperazin-1-il)metil)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (414);
1-ciclopropil-7-fluoro-6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (415);
6-(4-((1-isopropilopiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (416);
40 6-(4-((1-isobutilopiperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (417);
6-(1-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (418);
1,4-dimetil-6-(1-((6-metilpiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol (419);
4-(6-(1'-isopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)fosfonato de dietilo (420);
4-(6-(1'-isobutil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)fosfonato de dietilo (421);
45 4-(6-(1'-ciclopropil-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)fosfonato de dietilo (422);
1-((4-(1-(115-etil)-2-(p-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)metil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (423);
N-(4-(6-(4-((4-dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (424);
1-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (425);
50 1-(4-(2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (426); o
N-(3-(6-(4-((4-dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (427).

9. Una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usarse en el tratamiento de la fibrosis patológica.

11. El compuesto o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para usarse de conformidad con la reivindicación 10 en donde dicha fibrosis patológica es fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis biliar o fibrosis pancreática.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usarse en el tratamiento de la esteatohepatitis no

alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedad renal crónica, enfermedad renal diabética, colangitis esclerosante primaria (PSC) o cirrosis biliar primaria (IPF).

- 5 13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para usarse en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).