

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 049**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07858418 .2**  
96 Fecha de presentación: **10.10.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2094699**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOLONAS, SU PREPARACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, UTILIZACIÓN COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS, EN PARTICULAR CDC7.**

30 Prioridad:  
**12.10.2006 FR 0608924**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.12.2011**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**174, Avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:  
**LEROY, Vincent;**  
**BACQUE, Eric;**  
**CONSEILLER, Emmanuel;**  
**STEINMETZ, Anke;**  
**RONAN, Baptiste y**  
**LETALLEC, Jean-Philippe**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 049 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**

Nuevos derivados de imidazolonas, su preparación como medicamentos, composiciones farmacéuticas, utilización como inhibidores de proteínas quinasas, en particular CDC7

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazolonas, su procedimiento de preparación, los nuevos intermedios obtenidos, su aplicación como medicamentos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y las nuevas utilización de tales derivados de imidazolonas.

La invención tiene así por objeto nuevos derivados de imidazolonas dotados de efectos inhibidores sobre proteínas quinasas.

10 Los productos de la presente invención pueden utilizarse así principalmente para la prevención o el tratamiento de afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la actividad de las proteínas quinasas.

15 Los productos de la presente solicitud como inhibidores de proteínas quinasas pueden utilizarse muy particularmente para el tratamiento o la prevención de cánceres. El cáncer sigue siendo una enfermedad para la que los tratamientos que existen son insuficientes. Algunas proteínas quinasas tienen un papel importante en numerosos cánceres. La inhibición de dichas proteínas quinasas es potencialmente importante en la quimioterapia de cánceres principalmente para suprimir el crecimiento o la supervivencia de tumores.

La presente invención se refiere por lo tanto a la identificación de nuevos productos que inhiben dichas proteínas quinasas.

La inhibición y la regulación de proteínas quinasas constituyen principalmente un nuevo mecanismo de acción potente para el tratamiento de un gran número de tumores sólidos.

20 Dichas afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son, por lo tanto, muy particularmente los tumores sólidos.

**Proteínas quinasas**

25 Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de restos específicos de proteínas tales como los restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas ; así, las proteínas quinasas tienen un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular o la supervivencia celular. Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína cinasa, determinados procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se puede citar principalmente la angiogénesis y el control del ciclo celular, en los que 30 las proteínas quinasas pueden jugar un papel esencial. Estos procesos son esenciales para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades.

35 Las proteínas quinasas participan en los acontecimientos de señalización que controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células como respuesta, bien a mediadores extracelulares o bien a cambios del medio. En general, estas quinasas pertenecen a dos grupos: las que fosforilan preferentemente los restos serina y/o treonina y las que fosforilan preferentemente los restos tirosina [S. K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596]. Las serina/treonina quinasas son, por ejemplo, las isoformas de las proteínas quinasas C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, páginas 28495-28498] y un grupo de quinasas dependientes de las ciclinas, como cdc2 (cdk1) [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197]. Las tirosina quinasas comprenden los 40 receptores de los factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) [S.Iwashita y M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132], y las quinasas citosólicas como p56tck, p59fYn, ZAP-70 y las quinasas csk [C. Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592].

45 Niveles anormalmente elevados de la actividad proteína quinasa han sido implicados en numerosas enfermedades, que resultan en funciones celulares anormales. Esto puede provenir, bien directa o bien indirectamente, de una disfunción de los mecanismos de control de la actividad quinasa, asociada por ejemplo a una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o a una sobre o sub-producción de citoquinas o de los factores

de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las quinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

Entre estas proteínas quinasas, se cita muy particularmente la proteína quinasa Cdc7.

5 Cdc7 es una quinasa de serina/treonina que se ha caracterizado a nivel molecular como factor esencial para el inicio de la replicación del ADN.

La actividad catalítica de Cdc7, conservada en los eucariotas, es dependiente de su sub-unidad reguladora Dbf4. Aunque la expresión de Cdc7 (a nivel del ARN mensajero y proteico) es constante durante el ciclo celular, el nivel de expresión de Dbf4 es dependiente del ciclo celular, que induce un aumento de la actividad quinasa Cdc7 durante la transición G1-S. Por esta razón, Cdc7 se denomina con el nombre DDK (quinasa dependiente de Dbf4).

10 La actividad principal del complejo Cdc7/Dbf4 tiene lugar en el inicio de la replicación del ADN durante la fase S. Fosforila MCM2 que activa así el complejo MCM (Mantenimiento del Mini Cromosoma) que es un constituyente esencial de la actividad ADN-helicasa

15 Cdc7 juega igualmente un papel importante en la mutagénesis inducida, principalmente por acción a nivel de las vías y de los puntos de control de los daños del ADN (DNA-damage checkpoints), en particular en el punto de control dependiente de ATR que impide el inicio de la replicación del ADN en respuesta a daños de tipo hebra única provocados por agentes químicos como el etopósido.

Cdc7 y Dbf4 están sobre-expresados en líneas celulares tumorales humanas y en muchos especímenes de tumor (pulmón, mama, tiroides, colon-recto, esófago, útero, testículo, hígado, (Hess et al, 1998 y datos internos) en comparación con los tejidos normales correspondientes.

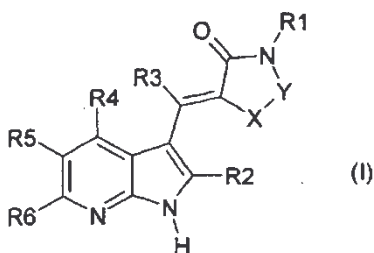
20 Los experimentos de supresión de la expresión de Cdc7 utilizando la tecnología de ARN de interferencia (ARNi) muestran que la inhibición de la expresión cdc7 induce una parada del ciclo celular e impide la proliferación celular de las líneas celulares tumorales humanas HeLa y HCT116, aunque produce un efecto limitado en las células normales (fibroblastos cutáneos humanos normales). Esto se traduce en una parada prolongada en G1 lo que induce la apoptosis de las células deficientes en p53 (> 50% de tumores) aunque es reversible en las células normales [A. Montagnoli et al., CANCER RESEARCH 64, 7110-7116, Octubre 1, 2004].

25 Los inhibidores de la actividad de la quinasa Cdc7 pueden constituir una nueva clase de terapia citotóxica dirigida así como inhibidores de la replicación del ADN. Dichos inhibidores inhibirán la replicación antes de que se establezcan las horquillas de replicación, bloqueando así la replicación sin provocar daños al ADN.

Los inhibidores de la proteína Quinasa CDC7 se describen en las solicitudes WO2005/014572 y WO2006/040049.

30 La presente solicitud se refiere así particularmente a nuevos inhibidores de la proteína quinasa CDC7 que pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de la proliferación anormal de células y más particularmente en oncología.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I):



35 en la que:

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

## ES 2 370 049 T3

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 ;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

5 R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF<sub>3</sub> o alquilo;

10 R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub> o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente ;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

15 bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente; y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R<sub>11</sub>, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

20 estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NHCOR<sub>11</sub>, NHCO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, NHCONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NHCO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, COOH, COOalk, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo, 25 fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo, arilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

R9 y R10 son tales que :

30 bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi ; y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

35 bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R<sub>12</sub>, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

40 R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub>, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo ;

R13 representa un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo ;

5 siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 12 átomos de carbono ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10 Entre los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, se pueden excluir los productos de fórmula (I) en los que se cumplen todas las condiciones siguientes:

- R2 representa hidrógeno ;
- R3 representa hidrógeno o alquilo ;
- X-Y representa N=C-NR7R8, N=C-SR o N=CR en los que X representa N e Y representa =C-NR7R8, =C-SR o =CR y con R que representa arilo o heteroarilo

15 • R1 representa H o alk ;

- y R4, R5 y R6 son tales que dos de ellos representan H y el otro representa hidrógeno, NH2 o NHalk.

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

20 R1 representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

y R5 representa, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

25 teniendo los demás radicales sustituyentes R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

30 La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R2 representa el átomo de hidrógeno ;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos

35 opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

teniendo los demás radicales sustituyentes R1,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

40 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

R3 representa el átomo de hidrógeno;

5 y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, CONR7R8 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

teniendo los demás radicales R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

10 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

15 R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 tales como se han definido como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante con la excepción de arilo y heteroarilo;

20 teniendo los demás sustituyentes R2, R3, R4, R5 y R6 los valores definidos como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

25 La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

30 R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 ;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

35 R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente ;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi ;

5 y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o fenilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

10 estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NHCOR<sub>11</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, COOH, COOalk, CONR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

15

R9 y R10 son tales que :

20 bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

25 bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo, azepinilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo o fenilo sustituido a su vez opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo;

R13 representa un radical alquilo o fenilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

30 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

35 Cuando R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico, principalmente R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo.

La presente invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que:

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente ;

40 R representa el átomo de hidrógeno ; un radical cicloalquilo; un radical alquilo ; heterocicloalquilo; fenilo ; o heteroarilo ; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

## ES 2 370 049 T3

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo ;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

5 R5 representa el átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno; el radical hidroxilo ; ciano; NR7R8 ; alquilo; alcoxi; heterocicloalquilo; fenilo; o heteroarilo ; estando todos estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente ;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

10 bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ; y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituidos opcionalmente ; bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre los radicales azetidilo ; piperidilo; azepanilo ; morfolinilo; tiomorfolinilo; pirrolidinilo; imidazolidinilo ; piperazinilo sustituido opcionalmente sobre su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente ; y homopiperazinilo, estando todos estos radicales

15 cíclicos sustituidos opcionalmente ;

estando todos los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF3, alcoxi, OCF3 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo ;

20 estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAIk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

25 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en el texto a continuación:

30 • el término radical alquilo o alk designa los radicales, lineales y ramificados que comprenden como máximo 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados ; el término representa principalmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 6 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente e igualmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 4

35 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente ;

• el término radical alquiltio designa los radicales –S-alquilo en los que el radical alquilo tiene el significado indicado anteriormente ;

• los términos haloalquilo y haloalquiltio representan los radicales alquilo y alquiltio tales como se han definido anteriormente sustituidos con uno o varios átomos de halógeno ;

40 • el término radical hidroxialquilo designa los radicales alquilo indicados anteriormente sustituidos con al menos un radical hidroxilo ;

• el término radical alcoxi designa los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, los radicales metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi así como sus isómeros de posición lineales o ramificados ; el



## ES 2 370 049 T3

término representa principalmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 6 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente e igualmente los radicales lineales y ramificados que comprenden como máximo 4 átomos de carbono elegidos entre los definidos anteriormente ;

- 5
- los términos NH(alk) y N(alk)<sub>2</sub> designan los radicales amino sustituidos respectivamente con uno o dos radicales alquilo, siendo dichos radicales alquilo lineales o ramificados y elegidos entre los radicales alquilo tales como se han definido anteriormente, que comprenden preferentemente como máximo 6 átomos de carbono ;
- 10
- en los grupos anteriores y posteriores, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHSO2R13, CONR9R10 y SO2NR9R10, los radicales R7, R8 , R9, R10, R11, R12 y R13 pueden tener todos los valores indicados para estos radicales ;
  - el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor ;
- 15
- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que comprende de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopentilo y ciclohexilo ;
  - el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre : se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, hexahidropirano, oxodihidropiridazinilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;
- 20
- los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón –C(O), conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S, estando N, llegado el caso, sustituido opcionalmente;
- 25
- el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que comprenden 4 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antraceno, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón –C(O) es, por ejemplo, el radical tetralona;
- 30
- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 4 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2--furilo, 3--furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2--piridilo, 3--piridilo y 4-piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente, entre ellos más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridacinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como por ejemplo los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolizínilo, tetrahydroquinolizínilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxfenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;
- 35
- 40
- 45

Como ejemplos de radicales heteroarilos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

## ES 2 370 049 T3

- el término fenilalquilo designa un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que el radical alquilo es lineal o ramificado que comprende preferentemente 4 átomos de carbono y el radical fenilo está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales tal como se ha definido anteriormente o se define más adelante ;

5 El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo:

- entre los compuestos de salificación, las bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroxiometil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina,
- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcóxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en un sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituidos, cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

R<sub>1</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente ;

35 R idéntico o diferente de R<sub>1</sub> se elige entre los valores de R<sub>1</sub> ;

R<sub>2</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R<sub>3</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo ;

R<sub>4</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

40 R<sub>5</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, NHfenilo, NH(fenilalk) o un radical alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente ;

R<sub>6</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

5 y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituido opcionalmente ;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 4 a 6 eslabones elegidos entre azetidilo ; piperidilo; morfolinilo; tiomorfolinilo ; pirrolidinilo; imidazolidinilo ; piperazinilo; y homopiperazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ;

10 estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF<sub>3</sub>, alcoxi, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo ; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes  
15 elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHAIk, N(Alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

20 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) según la presente invención, los sustituyentes X-Y, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 pueden tener principalmente, independientemente los unos de los otros los valores siguientes i) a vii):

i) principalmente X-Y representa NH-C(S), N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o N=C-R con NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> y R tales como se han definido anteriormente o se definen más adelante;

25 ii) principalmente R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con N(alk)<sub>2</sub>, morfolinilo o pirrolidinilo, alcoxi o fenilo ;

iii) principalmente R2 representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo ;

iv) principalmente R3 representa el átomo de hidrógeno ;

v) principalmente R4 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

30 vi) principalmente R5 representa principalmente el átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno; un radical hidroxilo, ciano, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, NHfenilo ; NH(fenilalk))) ; CF<sub>3</sub> ; alquilo sustituido opcionalmente con fenilo; alcoxi; heterocicloalquilo tal como por ejemplo morfolinilo ; fenilo sustituido opcionalmente con un radical heterocíclico tal como por ejemplo piperazinilo; o heteroarilo tal como por ejemplo tienilo, estando estos últimos radicales así como el fenilo y el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos  
35 opcionalmente ;

vii) principalmente R6 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

estando todos los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante,

40 entendiéndose que para cada uno de los valores i) a vii), los demás sustituyentes de dichos productos de fórmula (I) pueden tener uno cualquiera de los valores definidos anteriormente o más adelante,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5 En los productos de fórmula (I) según la presente invención, en el radical X-Y, R representa principalmente el átomo de hidrógeno ; un radical cicloalquilo; alquilo; heterocicloalquilo tal como principalmente morfolino, tetrahidropirano; fenilo; o heteroarilo tal como principalmente piridina, quinolina, quinolizínico, tetrahidroquinolizínico, indolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo y pirazolilo ; estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

10 Más precisamente R representa el átomo de hidrógeno ; o un radical cicloalquilo tal como principalmente ciclohexilo ; un radical alquilo sustituido opcionalmente principalmente con cicloalquilo tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, con fenilo o con heteroarilo tal como principalmente piridina, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante; heterocicloalquilo tal como principalmente morfolino o tetrahidropirano; fenilo o heteroarilo tal como principalmente piridina, quinolilo, tienilo, furanilo, pirrolilo y pirazolilo sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

15 Cuando los productos de fórmula (I) según la presente invención tienen un radical NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, principalmente R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tales que bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> idénticos o diferentes son tales que uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ; y el otro de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo sustituido opcionalmente con cicloalquilo ; bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical piperidilo ; azepínico ; morfolínico; pirrolidinilo; piperazínico sustituido opcionalmente sobre su segundo átomo de nitrógeno con alquilo o fenilo; estando estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica más adelante.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tienen los significados indicados anteriormente,

25 R<sub>1</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;

R<sub>5</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub> o un radical alquilo, alcoxi o fenilo, sustituidos opcionalmente ;

30 estando el radical alquilo que puede representar R<sub>1</sub> o el radical alquilo, alcoxi o fenilo que puede representar R<sub>5</sub>, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(Alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tales que :

35 bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> idénticos o diferentes son tales que uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

40 y el otro de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, NH(fenilo), NH(fenilalk), alcoxi, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazínico, piperidilo, morfolínico y fenilo, estando todos estos últimos radicales cíclicos, así como el resto fenilo del radical fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alcoxi, alquilo e hidroxialquilo;

45 bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical elegido preferentemente entre los radicales piperidilo, morfolínico, y los radicales pirrolidinilo, piperazínico y homopiperazínico sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre

los radicales alquilo y fenilo, sustituidos a su vez opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(Alk)<sub>2</sub>, alcoxi y cicloalquilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

5 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

10 X-Y representa NH-C(S), N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o N=C-R,

eligiéndose R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R entre todos los valores definidos anteriormente para R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R y eligiéndose los demás sustituyentes R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>,

15 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> o N=C-R;

20 R<sub>1</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales N(alk)<sub>2</sub> y alcoxi ;

R idéntico o diferente de R<sub>1</sub> se elige entre los valores de R<sub>1</sub> ;

R<sub>2</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R<sub>3</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

25 R<sub>4</sub> representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R<sub>5</sub> representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, alcoxi o fenilo, estando el radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical alcoxi, N(alk)<sub>2</sub> o heterocicloalquilo y estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alquilo y alcoxi ;

30

R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

y R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son tales que :

bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> idénticos o diferentes son tales que uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical cicloalquilo;

35

bien R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

40

En los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, se indica muy particularmente los productos para los que R3 representa un átomo de hidrógeno, eligiéndose los demás sustituyentes R1, R2, R4, R5, R6 y X-Y de dichos productos de fórmula (I) entre uno cualquiera de los valores definidos anteriormente,

5 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

10 R1 y R2 idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

R3 representa el átomo de hidrógeno;

R4, R5 y R6, idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R7 y R8 representan los valores definidos en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;

15 siendo todos los radicales alquilo (alk) anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 4 átomos de carbono ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

20 La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-NR7R8 o N=C-R,

eligiéndose R7, R8 y R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

25 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

30 X-Y representa N=C-NR7R8,

eligiéndose R7 y R8 entre todos los valores definidos anteriormente para R7 y R8 y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

35 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-R,

eligiéndose R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

5 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que

X-Y representa N=C-OR,

10 eligiéndose R entre todos los valores definidos anteriormente para R7, R8 y R y eligiéndose los demás sustituyentes R1,R2,R3,R4,R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos anteriormente respectivamente para R1,R2,R3,R4,R5 y R6,

15 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene más particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a los nombres siguientes :

- (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona
- 20 • (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-butiril-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 25 • (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 30 • (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 35 • (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo



- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 5 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 10 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 15 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 20 Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente pueden prepararse por los métodos generales conocidos por el experto en la técnica y más particularmente pueden prepararse utilizando los métodos de síntesis descritos en los esquemas siguientes 1 a 7.

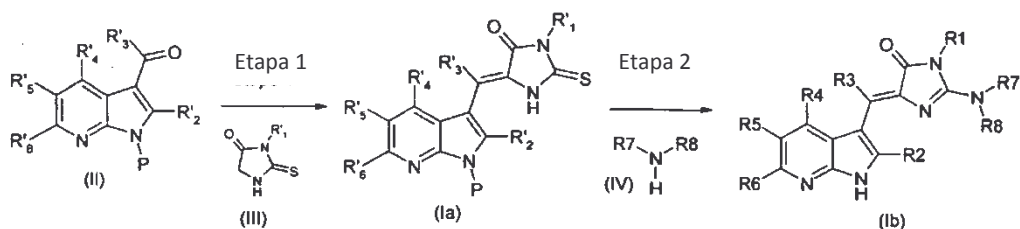
25 La presente invención tiene así además por objeto los procedimientos de preparación de los productos de fórmula (I), y principalmente los procedimientos definidos más adelante en los esquemas 1 a 7 que se utilizan para la preparación de los compuestos descritos en las tablas como sigue.

Las tablas y esquemas siguientes están relacionados como sigue :

- las tablas 1, 2 y 4 describen los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según el esquema 1
- la tabla 6 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según el esquema 2
- la tabla 3 describe un producto de fórmula (I) que puede prepararse según el esquema 3
- 30 • la tabla 5 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según los esquemas 3 y 5
- la tabla 7 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según el esquema 6 ó 7
- la tabla 8 describe los productos de fórmula (I) que pueden prepararse según los esquemas 1 a 7



Esquema 1 : Caso X-Y igual N=C-NR7R8 y NH-C(S)

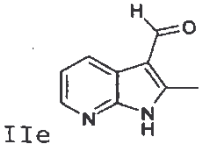
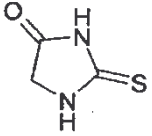
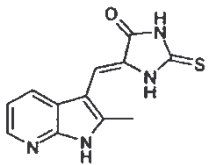
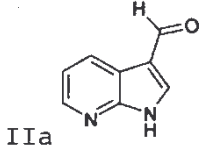
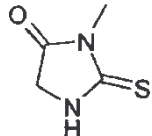
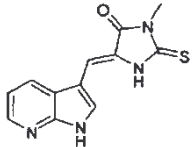
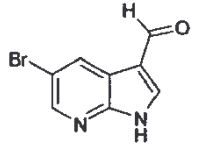
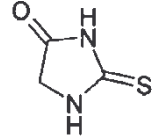
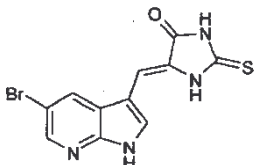
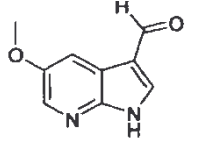
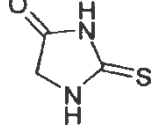
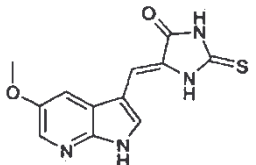
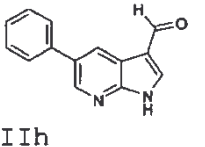
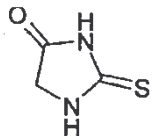
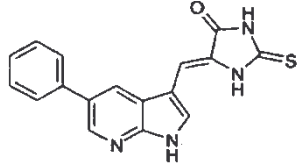
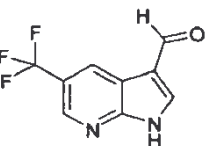
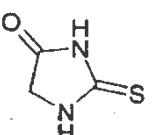
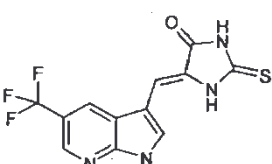
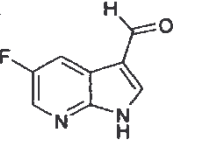
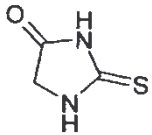
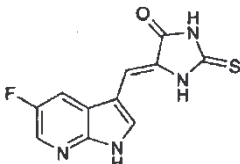


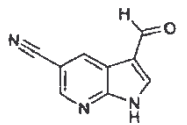
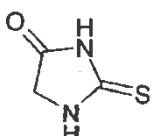
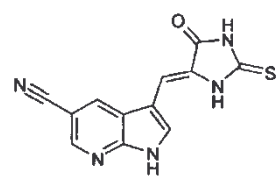
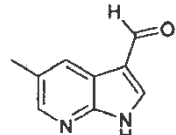
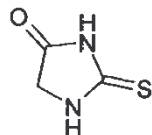
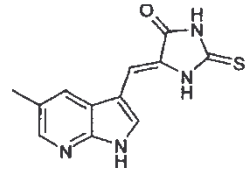
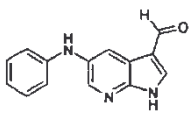
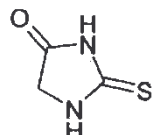
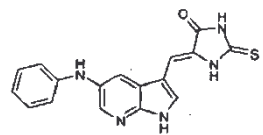
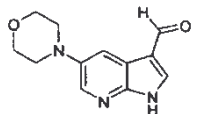
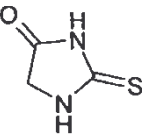
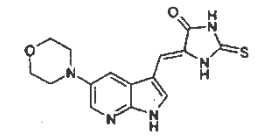
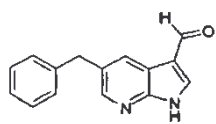
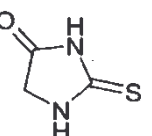
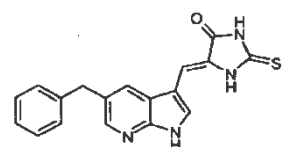
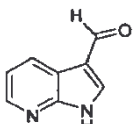
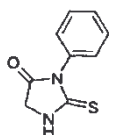
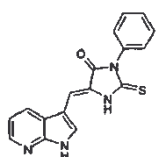
En una primera etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)milén]-2-tioimidazolidin-4-ona (Ia) se obtienen por reacción de Knoevenagel entre una 2-tioimidazolidin-4-ona (III) y un aldehído, cetona o éster de fórmula (II) derivado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en presencia de una base tal como piperidina en un disolvente tal como etanol. La temperatura escogida para realizar esta reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Puede utilizarse cualquier otra condición habitual para una reacción de tipo Knoevenagel.

La tabla 1 siguiente proporciona ejemplos de compuestos (Ia) preparados siguiendo el Esquema 1 :

Tabla 1

Ejemplo (Ia)	Compuesto (II)	Compuesto de fórmula (III)	Compuesto de fórmula (Ia)
1	<p>IIa</p>		
2	<p>IIb</p>		
3	<p>IIc</p>		
4	<p>IIId</p>		

Ejemplo (Ia)	Compuesto (II)	Compuesto de fórmula (III)	Compuesto de fórmula (Ia)
5	 IIe		
6	 IIa		
13	 II f		
14	 II g		
15	 II h		
16	 II i		
17	 II j		

Ejemplo (Ia)	Compuesto (II)	Compuesto de fórmula (III)	Compuesto de fórmula (Ia)
18	 IIk		
19	 IIl		
20	 IIm		
21	 IIn		
22	 IIo		
23	 IIa		

En una segunda etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-amino-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (Ib) se obtienen por reacción entre las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (Ia) y una amina primaria o secundaria de estructura general (IV (con R7 y R8 tales como se han definido en la fórmula general (I) por ejemplo en etanol a una temperatura que varía de 120 a 170°C en un tubo sellado bajo irradiación con microondas.

5

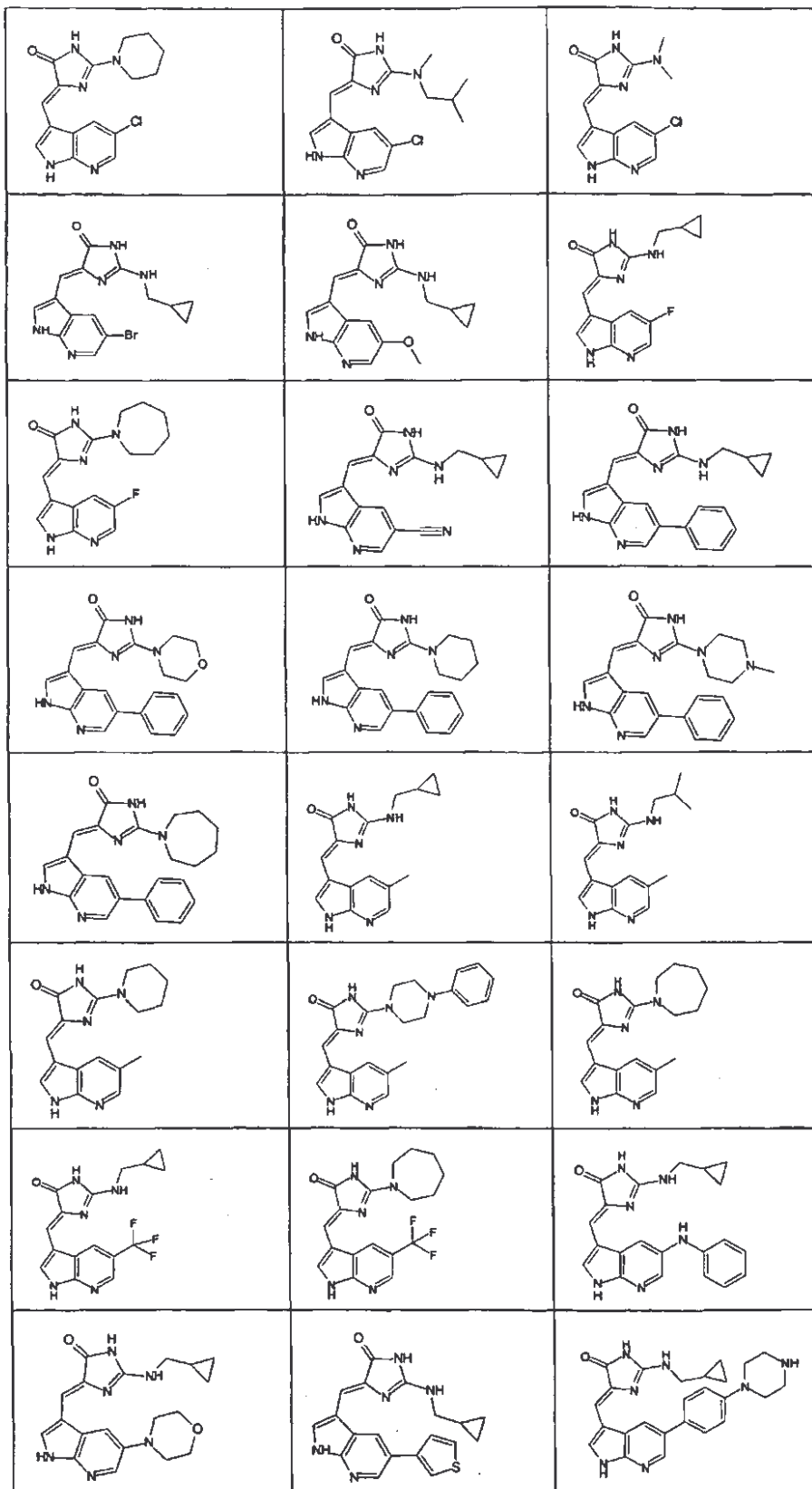
La tabla 2 proporciona ejemplos de compuestos (Ib) preparados siguiendo el esquema 1 :

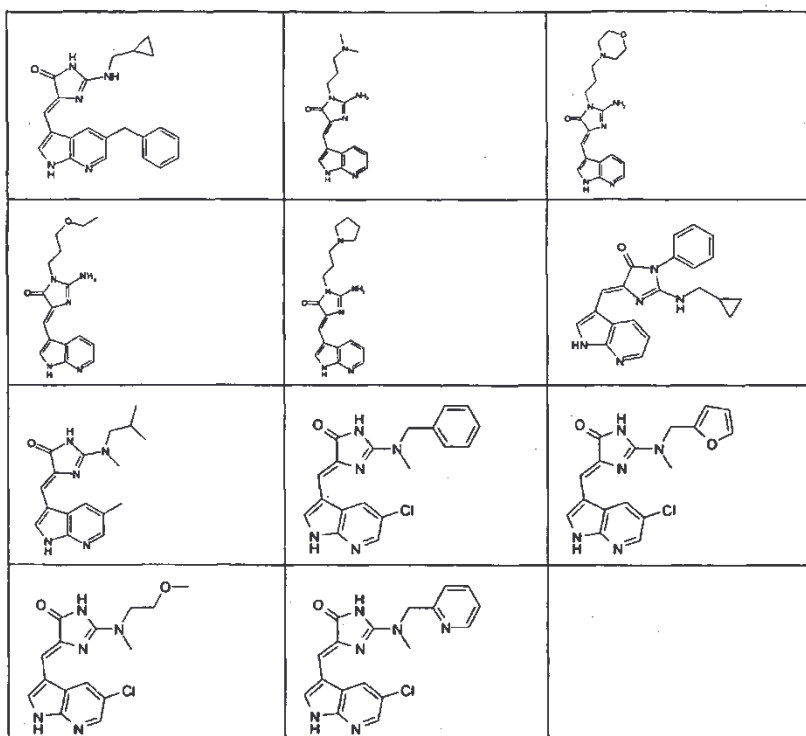
Tabla 2

Ejemplo (Ib)	Compuesto (Ia)	Amina (IV)	Compuesto de fórmula (Ib)
7			
8			
9			
10			
11			
12			

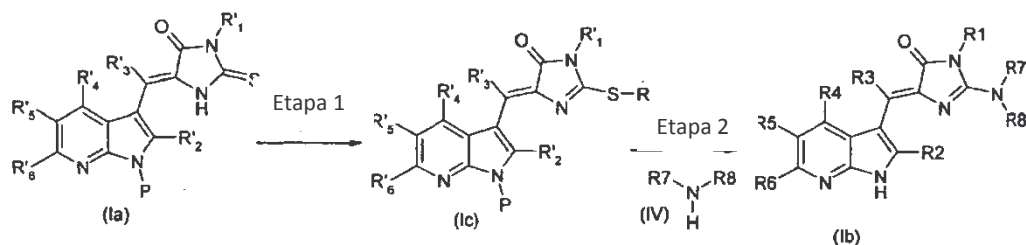
La tabla 4 proporciona ejemplos de compuestos I(b) preparados siguiendo el esquema 1: estos productos de fórmula (I) se describen más adelante en los ejemplos en la parte experimental.

Tabla 4



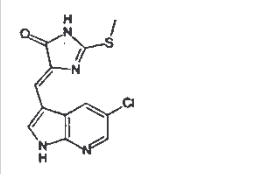
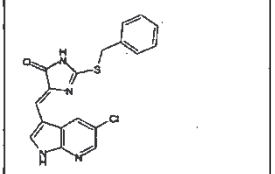
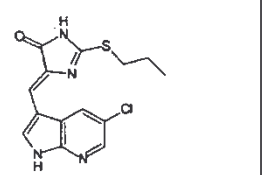
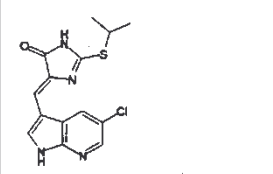
Esquema 2 : Caso X-Y igual N=C-SR y N=C-NR7R8



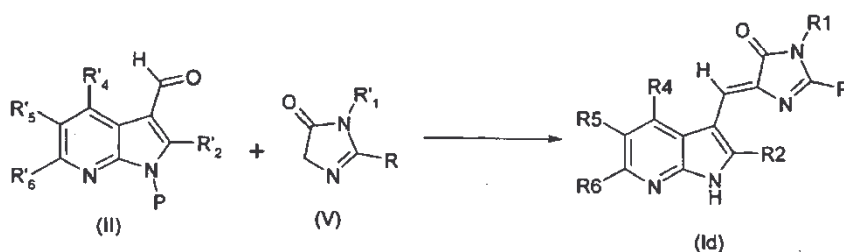
Alternativamente, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilén]-2-amino-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (Ic) pueden prepararse siguiendo el esquema 2. La reacción de las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilén]-2-tioimidazolidin-4-ona (Ia) con un agente alquilante (preferentemente por ejemplo yoduro de metilo) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o sosa, para proporcionar un derivado tioalquilado (Ic). El grupo tioalquilado se desplaza finalmente en una segunda etapa por una amina R7R8NH, para obtener los derivados (Ib). Este desplazamiento se hace en un disolvente tal como acetonitrilo o etanol, a una temperatura comprendida entre la ambiente y el reflujo, o en un tubo sellado bajo irradiación con microondas.

10 La tabla 6 proporciona ejemplos de compuestos I(c) preparados siguiendo el esquema 2: estos productos de fórmula (Ic) se describen más adelante en los ejemplos en la parte experimental.

Tabla 6

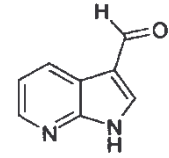
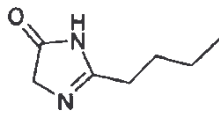
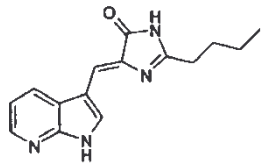
		
		

Esquema 3 : Caso X-Y igual N=C-R; 1ª vía de síntesis :

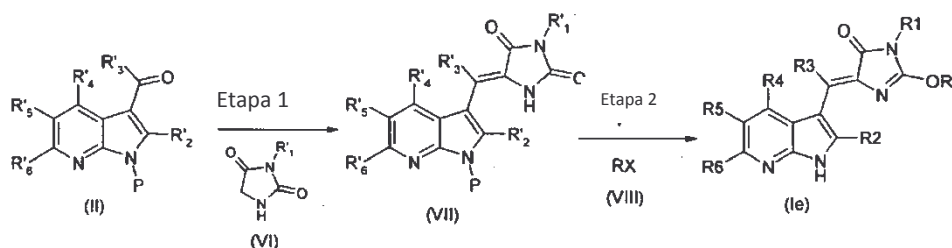


- 5 Las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-3,5-dihidro-4H-imidazolidin-4-ona (Id) se obtienen por reacción de Knoevenagel entre una imidazolidin-4-ona (V) y un aldehído, cetona o éster de fórmula (II) derivado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en presencia de una base tal como piperidina en un disolvente tal como etanol, según el esquema 3. La temperatura escogida para realizar esta reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Puede utilizarse cualquier otra condición habitual para una reacción de tipo Knoevenagel, tales como condiciones ácidas. Las imidazolidin-4-onas (V) pueden prepararse según J.Org. Chem. 1999, 64(22), 8084.
- 10 Un ejemplo de preparación de un producto de fórmula (I) siguiendo el esquema 3 se proporciona en la parte experimental más adelante mediante el ejemplo 13 como se indica en la tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo (Id)	Compuesto (II)	Compuesto de fórmula (V)	Compuesto de fórmula (Id)
13	<p>IIa</p> 		

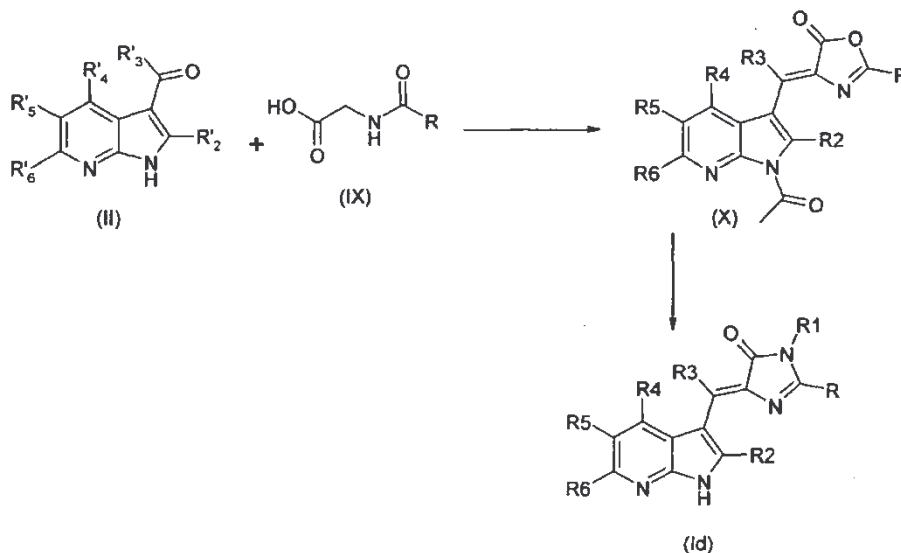
Esquema 4 : Caso X-Y igual N=C-OR



En una primera etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-oxoimidazolidin-4-ona (VII) se obtienen por reacción de Knoevenagel entre una 2-oxoimidazolidin-4-ona (VI) y un aldehído, cetona o éster de fórmula (II) derivado de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en presencia de una base tal como piperidina en un disolvente tal como etanol, según el esquema 4. La temperatura escogida para realizar esta reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y el reflujo. Puede utilizarse cualquier otra condición habitual para una reacción de tipo Knoevenagel, tal como condiciones ácidas.

En una segunda etapa, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-oxoimidazolidin-4-ona (VII) y un agente alquilante RX (VIII) en un disolvente inerte a una temperatura que varía entre la ambiente y el reflujo. Se prefieren los agentes alquilantes VIII conocidos por favorecer una O-alkilación, tal como los halogenuros o las sales de oxonio de tetrafluoroborato.

Esquema 5 : Caso X-Y igual N=C-R; 2ª vía de síntesis :

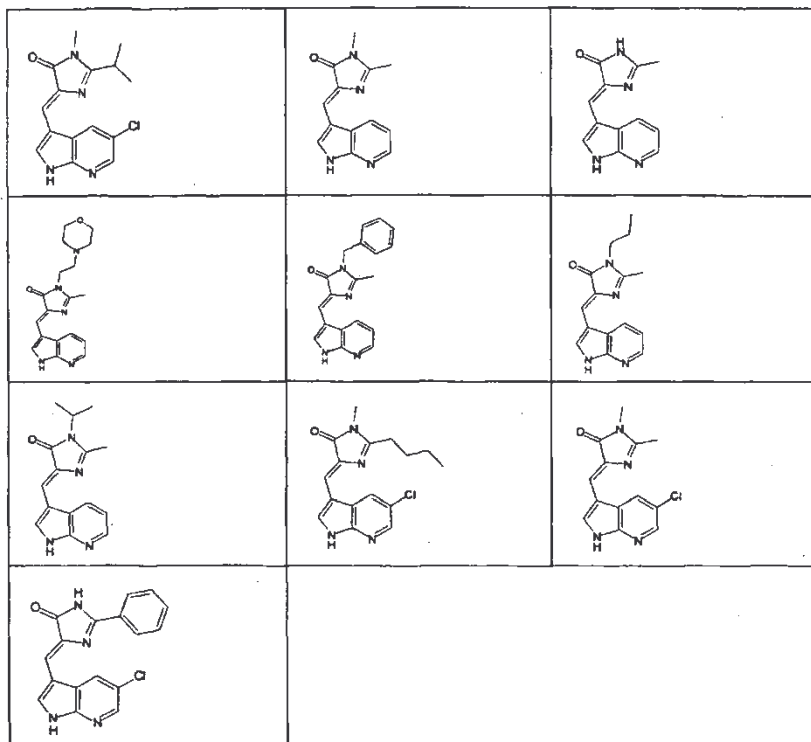


Alternativamente, las (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazolidin-4-ona (Id) se obtienen a partir de una oxazolona de fórmula (X). En una primera etapa, la ciclo-condensación de un derivado amida N-acilado de la glicina (IX) sobre un aldehído, cetona o éster de fórmula (II), en presencia de una base tal como acetato de sodio en anhídrido acético y a una temperatura comprendida entre la ambiente y el reflujo, proporciona una oxazolona de fórmula (X). Esta reacción con derivados de indol se ha descrito : J. Am. Chem. Soc. 1946, 647. En una segunda etapa, la reacción de la oxazolona (X) con un exceso de amina de fórmula R1NH2, o de amoníaco, proporciona una imidazolona (Id). Esta reacción se hace en un disolvente tal como metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la ambiente y el reflujo. Alternativamente, esta reacción puede hacerse en un tubo sellado bajo irradiación con microondas, a una temperatura comprendida entre 80°C y 200°C.

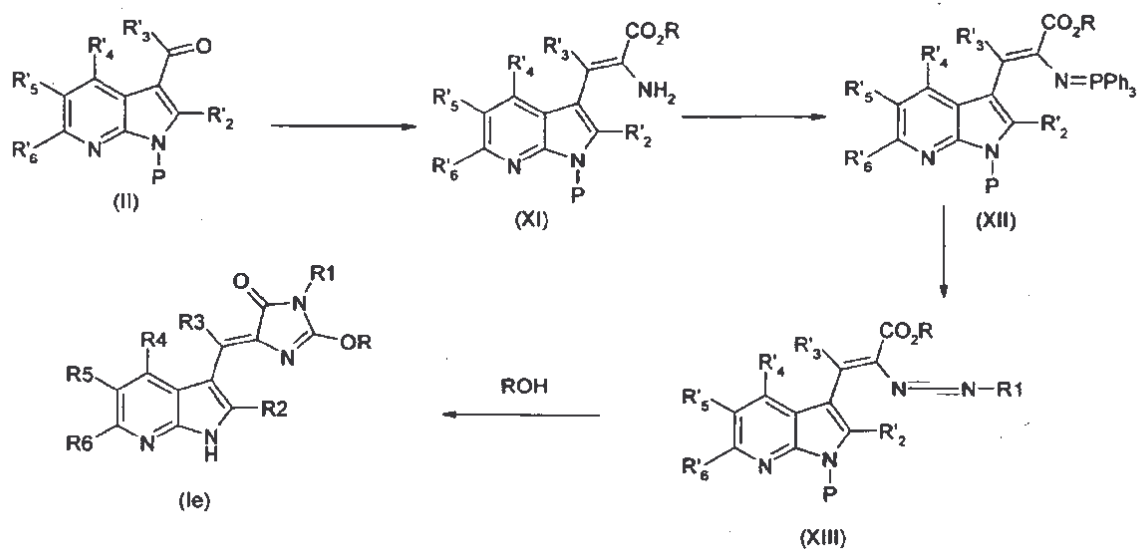


Tabla 5 los productos de fórmula (I) de la tabla 5 pueden prepararse según el esquema 3 ó 5 anteriores y se describen en los ejemplos en la parte experimental más adelante

Tabla 5

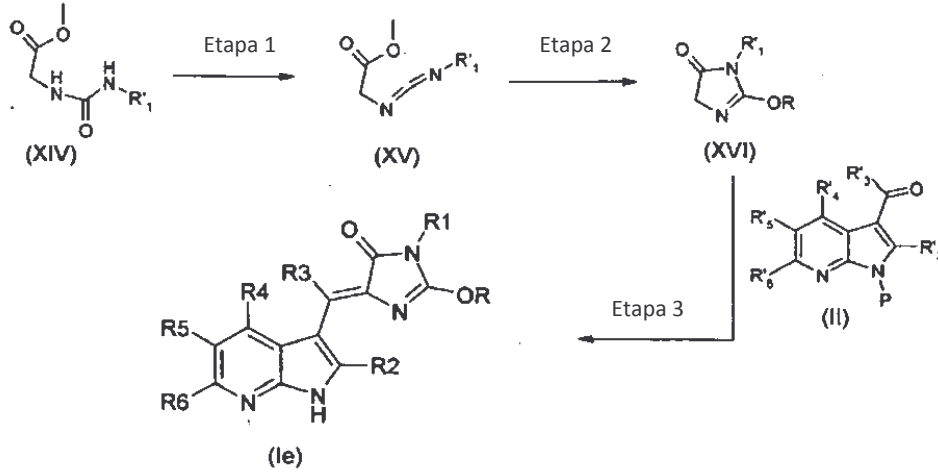



Esquema 6 : Caso X-Y igual N=C-OR



5 Los compuestos de tipo (Ie) pueden prepararse por analogía con los derivados de imidazopiridinas descritos por ejemplo en J. Org.Chem 2001, 66(20), 6576-6584.

Esquema 7 : Caso X-Y igual N=C-OR



5 Alternativamente, las moléculas de tipo (Ie) pueden prepararse formando en primer lugar la imidazolona según un método análogo al descrito por ejemplo en Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28(6), 913-914. En una primera etapa, la deshidratación de una urea (XIV), con por ejemplo bromo y trifenílfosfina, proporciona una carbodiimida de fórmula (XV). En una segunda etapa, la adición de un alcohol y la ciclación proporciona la imidazolona de fórmula (XVI). Finalmente, la condensación sobre un aldehído o cetona de fórmula (II) proporciona un compuesto (Ie).

Los ejemplos de la tabla 7 pueden prepararse según el esquema 6 ó 7.

10

Tabla 7

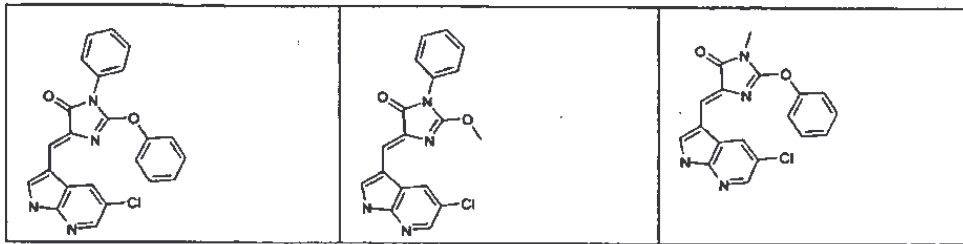
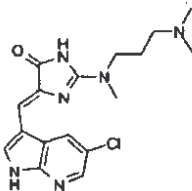
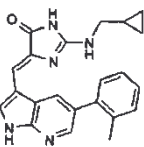
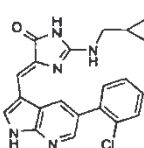
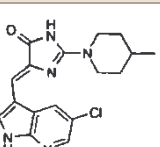
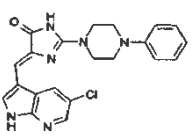
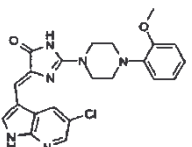
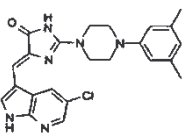


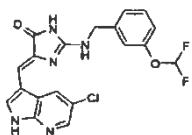
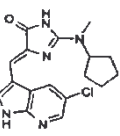
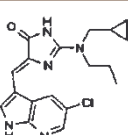
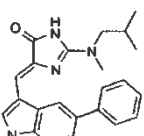
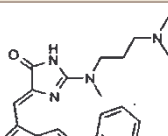
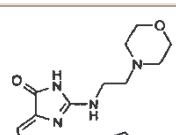
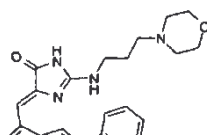
Tabla 8: los compuestos de la tabla 8 pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente en los esquemas 1 a 7:

# ES 2 370 049 T3

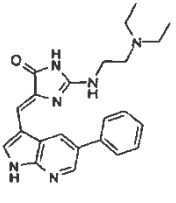
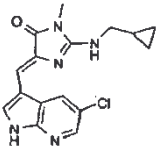
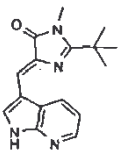
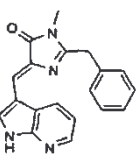
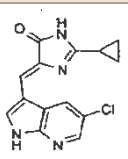
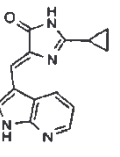
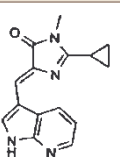
Tabla 8: ejemplos de compuestos I

Compuesto	Ejemplo	Preparado según el esquema	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	100	1	1,59-2,36 (m, 10H); 3,10 (b s, 1H) ; 3,48 (b s, 2H) ; 6,59 (s, 1H); 8,14 (b s, 1H) ; 8,23 (s, 1H); 9,06 (b s, 1H) ; 12,19 (b s, 1H).
	101	1	0,06-0,55 (m, 4H), 1,03 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,15 (m 1, 1M), 7,20-7,38 (m, 4H), 8,16 (s 1, 1H), 8,19 (s 1, 1H), 8,90 (s 1, 1H), 10, 4 (m 1, 1H), 12,01 (m 1, 1H).
	102	1	0,03-0,49 (m, 4H), 1,04 (m, 1H), 3,16 (m 1, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,20 (m 1, 1H), 7,38-7,63 (m, 4H), 8,14 (s 1, 1H), 8,28 (s 1, 1H), 9,10 (m 1, 1H), 10,4 (m 1, 1H), 12,08 (m 1, 1H).
	103	1	0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,16 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,03 (m 1,1H), 10,4-12,5 (m 1, 2H).
	104	1	1,70 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,85 (tt, J = 12,2, 3,7Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,13-7,36 (m, 5H), 8,23 (m, 2H), 9,0 (s 1, 1H), 12,1 (s 1, 1H).
	105	1	3,07 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,81-7,06 (m, 4H), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,93 (s 1, 1H), 11,20 (m 1, 1H), 12,15 (m 1, 1H).
	106	1	2,22 (s, 6H), 3,24 (m, 4H), 3, 73 (m, 4H), 6, 48 (s 1, 1H), 6,64 (s 1, 2H), 6,69 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,96 (s 1, 1H), 11,20 (m 1, 1H), 12,25 (m 1, 1H) .

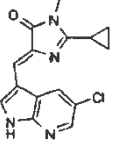
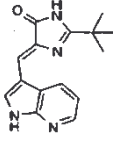
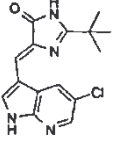
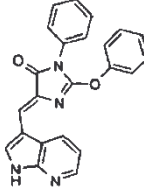
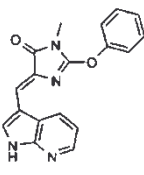
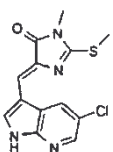
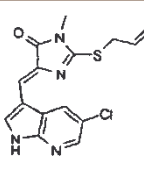
ES 2 370 049 T3

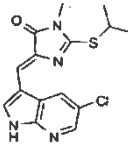
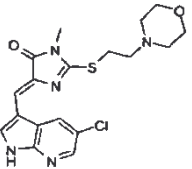
Compuesto	Ejemplo	Preparado según esquema el	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	107	1	4,58 (d, J = 5,7Hz, 2H), 6,64 (s 1, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 7,22 (s 1, 1H), 7,31 (d 1, J = 7,8Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (m 1, 1H), 8,17 (s 1, 1H), 8,22 (d 1, J = 5,2Hz, 1H), 8,58 (d 1, J = 7,9Hz, 1H), 10,7 (m 1, 1H), 11,92 (s 1, 1H).
	108	2	1,47-1,97 (m, 8H), 2,96 (s 1, 3H), 4,62 (m, 1H), 6,58 (s 1, 1H), 8,14 (s 1, 1H), 8,22 (s 1, 1H), 9,22 (s 1, 1H), 11,07 (m 1, 1H), 12,16 (s 1, 1H).
	109	2	0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,93 (t, J = 8Hz, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,68 (q, J = 8Hz, 2H), 3,42 (d, J = 8Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,9 (s 1, 1H), 11,9 (s 1, 1H).
	110	1	0,85 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,01 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,08 (s 1, 1H), 11,05 (s 1, 1H), 12,0 (s 1, 1H).
	111	1	1,55-2,30 (m, 10H), 3,10 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,7Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,7Hz, 2H), 8,21 (m 1, 1H), 8,55 (s 1, 1H), 9,09 (m 1, 1H), 11,07 (m 1, 1H), 12,05 (m 1, 1H).
	112	1	2,40 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (s 1, 1H), 7,37 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,6Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,4 (s 1, 1H), 12,0 (s 1, 1H).
	113	1	1,72 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 7,12 (s 1, 1H), 7,37 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,6Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,5 (s 1, 1H), 12,0 (s 1, 1H).

ES 2 370 049 T3

Compuesto	Ejemplo	Preparado según el esquema	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	114	1	0,97 (t, J = 7Hz, 6H), 2,50 (m, 4H), 2,61 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,43 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,82 (s 1, 1H), 7,38 (t, J = 8Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,49 (s 1, 1H), 12,06 (s 1, 1H) .
	115	1	0,35 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,35 (t, J = 7Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,65 (t, J = 6Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2Hz, 1H), 9,28 (d, J = 2Hz, 1H), 12,2 (s 1, 1H).
	116	5	1,43 (s, 9H); 3,30 (s, 3H); 7,19 (dd, J=8,1, 4,6 Hz, 1H) ; 7,35 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8, 38 (s, 1H), 9,07 (d 1, J = 8,1 Hz, 1H), 12,4 (b, 1H).
	117	5	3,10 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H), 8,24 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 12,3 (m 1, 1H).
	118	3	1,12 (d, J = 6.6Hz, 4H), 1,85 (q, J = 6.6Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,6Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,6Hz, 1H), 11,22 (m 1, 1H), 12,36 (m 1, 1H).
	119	3	1,06-1,13 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 4,6Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 4,6, 1,5Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 8,1, 1,5Hz, 1H), 11,17 (m 1, 1H), 12,33 (m 1, 1H).
	120	3	1,10-1,19 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 7,19 (dd, J = 7,8, 4,9Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 4,9, 1,5MHz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,86 (dd, J = 7,8, 1,5Hz, 1H), 12,35 (s 1, 1H).

ES 2 370 049 T3

Compuesto	Ejemplo	Preparado según el esquema	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	121	3	1,17 (d, J = 6,6Hz, 4H), 2,08 (q, J = 6,6Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,6Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,32 (d, J = 2,6Hz, 1H), 12,58 (s 1, 1H).
	122	3	1,33 (s, 9H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8Hz, 1H), 11,2 (s 1, 1H), 12,3 (s 1, 1H) .
	123	3	1,37 (s, 9H), 7,17 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 11,2 (s 1, 1H), 12,5 (s 1, 1H).
	12,4	6	6,89 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,35-7,7 (m, 10H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,6Hz, 1H), 12,25 (s 1, 1H).
	125	7	3,20 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,3-7,7 (m, 5H), 8,04 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,6Hz, 1H), 12,2 (s 1, 1H) .
	126	2	2,81 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,36 (d, J = 2Hz, 1H), 12,60 (s 1, 1H).
	127	2	3,10 (s, 3H), 4,11 (d, J = 6,8Hz, 2H), 5,23 (d, J = 10Hz, 1H), 5,45 (d, J = 19Hz, 1H), 6,10 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2Hz, 1H), 12,6 (s 1, 1H).

Compuesto	Ejemplo	Preparado según esquema el	RMN (400MHz, DMSO-d6)
	128	2	1,57 (d, J = 6,6Hz, 6H), 3,07 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,37 (d, J = 2Hz, 1H), 12,6 (s 1, 1H).
	129	2	2,47 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,60 (m, 6H), 7,22 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2Hz, 1H), 12,6 (s 1, 1H) .

Dichos productos obtenidos mediante los esquemas anteriores pueden ser los productos de fórmula (I) o también, para obtener los productos de fórmula (I) o transformarlos en otros productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, en cualquier orden, a una o varias reacciones de transformación conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, las reacciones siguientes:

- 5
  - a) una reacción de esterificación o de amidificación de la función ácido
  - b) llegado el caso, una reacción de oxidación del grupo alquiltio en sulfóxido o sulfona correspondiente,
  - c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificación a función alcohol,
  - d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- 10
  - e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
  - f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
  - g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas a productos desdoblados,
- 15 estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Se puede señalar que tales reacciones de transformación de sustituyentes en otros sustituyentes se pueden realizar igualmente sobre los productos de partida así como sobre los intermedios, tal como se han definido anteriormente, antes de proseguir la síntesis según las reacciones indicadas en el procedimiento descrito anteriormente.

- 20 Los procedimientos descritos en los esquemas anteriores pueden realizarse según las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica y principalmente según las condiciones de reacción descritas más adelante para la preparación de los ejemplos de la presente solicitud.

Entre los productos de partida utilizados para la preparación de los productos de fórmula (I) según la presente invención, algunos pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

- 25 Algunos productos de partida también pueden prepararse principalmente a partir de productos conocidos o comerciales, por ejemplo, sometiéndolos a una o varias reacciones conocidas por el experto en la técnica.



La parte experimental siguiente proporciona ejemplos de dichos productos de partida.

Para la preparación de los productos de fórmula (I) según la presente invención, las diversas funciones reactivas que pueden contener algunos compuestos de las reacciones definidas anteriormente pueden, si es necesario, estar protegidas : se trata, por ejemplo, de los radicales hidroxilo, acilo, carboxi libres o también amino y monoalquilamino que pueden estar protegidas por los grupos protectores apropiados.

5

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas:

- los grupos hidroxilo pueden protegerse, por ejemplo, con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropirano, bencilo o acetilo,
- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxycarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,
- los grupos acilo, tal como el grupo formilo, se pueden proteger por ejemplo en forma de cetales o de tiocetales cíclicos o no cíclicos, tales como el dimetil- o dietil-cetal o el etilen-dioxycetal o el dietil-tiocetal o el etilen-ditiocetal,
- las funciones ácido de los productos descritos anteriormente se pueden, si se desea, amidificar con una amina primaria o secundaria, por ejemplo, en cloruro de metileno en presencia, por ejemplo, de hidroccloruro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil) carbodiimida a temperatura ambiente
- Las funciones ácido se pueden proteger, por ejemplo, en forma de ésteres formados por los ésteres fácilmente escindibles, tales como los ésteres bencílicos o terc-butílicos o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

10

15

20

Principalmente, se puede proteger el NH ó 1H-pirrol[2,3-b]piridina si es necesario con paratoluensulfonilo, fenilsulfonilo, acetilo, triisopropilsililo, terbutildimetilsililo o también trimetilsililetoximetilo.

Las reacciones a) a g) pueden realizarse, por ejemplo, como se indica más adelante.

25

a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las funciones carboxilo opcionales, de reacciones de esterificación o de amidificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica. Las reacciones de amidificación pueden realizarse principalmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como un derivado de carbodiimida. Como ejemplos se citan N-(3-dimetilaminopropil), -N'-etilcarbodiimida (EDCI), N,N'-diisopropil-carbodiimida (DIC) o N,N'-dicitclohexil-carbodiimida.

30

b) Los grupos alquiltio opcionales de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en las funciones sulfóxido o sulfona correspondientes en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, con perácidos como, por ejemplo, el ácido peracético o el ácido metacloro-perbenzoico o también con ozono, oxona, peryodato de sodio en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o dioxano a temperatura ambiente.

35

La obtención de la función sulfóxido se puede favorecer con una mezcla equimolar del producto que contiene un grupo alquiltio y el reactivo, tal como principalmente un perácido.

La obtención de la función sulfona se puede favorecer con una mezcla del producto que comprende un grupo alquiltio con un exceso del reactivo, tal como especialmente un perácido.

40

c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, a función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las funciones carboxi esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

- 5 d) Las funciones alcoxi opcionales tales como especialmente metoxi de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, con tribromuro de boro en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocioruro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido trifluoroacético a reflujo.

Se entiende que las reacciones descritas anteriormente se pueden realizar como se ha indicado o también, llegado el caso, según otros métodos usuales conocidos por el experto en la técnica.

- 10 e) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, especialmente por una hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

- 15 Por ejemplo, en la patente BF 2 499 995 se encontrará una lista de los diferentes grupos protectores que se pueden utilizar.

- 20 f) Los productos descritos anteriormente, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica: dicha reacción de salificación se puede realizar por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

- 25 Los productos de fórmula (I) tales como los que se han definido anteriormente, así como sus sales por adición de ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibitorias de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

- 30 Se puede indicar que algunas proteínas quinasas juegan un papel central en el inicio, desarrollo y logro de los eventos del ciclo celular, las moléculas inhibitorias de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, pudiendo intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer o también en la apoptosis neuronal.

Los productos de la presente invención son útiles principalmente para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden así igualmente aumentar los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

- 35 Los productos de fórmula (I) de la presente invención poseen por lo tanto muy particularmente propiedades antiproliferativas.

- 40 Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene particularmente por objeto, como medicamentos, los productos descritos más adelante en los ejemplos y principalmente los productos con los nombres siguientes :

## ES 2 370 049 T3

- (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 5    • (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- - (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 10   • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 15   • (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo
- 20   • (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 25   • (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 30   • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

## ES 2 370 049 T3

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 5 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 10 • (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 15 • 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 20 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 25 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 30 • (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

- 35 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que como principio activo contienen al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

5 Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden, llegado el caso, comprender los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

10 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles ; dichas composiciones se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

15 La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección que se trata, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día en adultos, o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de las sales aceptables farmacéuticamente de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

20 La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína cinasa.

Dicho medicamento puede estar destinado especialmente para el tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

25 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es una proteína serina-treonina quinasa.

La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es CDC7.

30 La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización definida anteriormente en la que la proteína cinasa está en un cultivo celular.

La presente invención tiene igualmente como objetivo la utilización definida anteriormente en la que la proteína cinasa está en un mamífero.

35 La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

40 La presente invención tiene más particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de células mesangiales, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de

enfermedades asociadas a una proliferación celular no controlada, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en oncología y destinado principalmente al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa principalmente el tratamiento de tumores sólidos y el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

5 Entre estos cánceres, interesa principalmente el tratamiento de cánceres de mama, estómago, ovarios, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genitourinario incluyendo vejiga y próstata, cánceres de hueso y de páncreas, muy particularmente el tratamiento de cánceres de mama, de colon o de pulmón.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tal como la definida anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

10 Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud se pueden administrar principalmente solos o en asociación con la quimioterapia o radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

15 Como inhibidores de quinasas, se pueden citar la butirólactona, el flavopiridol y la 2(2-hidroxiethylamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

La presente invención tiene particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente como inhibidores de CDC7,

La presente invención se refiere muy particularmente a los productos de fórmula (I) que constituyen los ejemplos 1 a 99 de la presente invención.

20 Los 99 productos siguientes ilustran así más precisamente la fórmula (I) de la presente invención sin limitarla.

En la preparación de los 99 productos en los ejemplos de la presente solicitud, se ha utilizado los dispositivos siguientes:

25 Espectro RMN 1H a 400 MHz en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 con los desplazamientos químicos ( $\delta$  en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) referenciado a 2,50 ppm a la temperatura de 303K.

Espectro RMN 1H a 300 MHz en espectrofotómetro BRUKER AVANCE DPX-300 con los desplazamientos químicos ( $\delta$  en ppm) - en el disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) referidos a 2,50 ppm a la temperatura de 30C.

30 Análisis LC-MS-DAD-ELSD ( MS : Waters ZQ; electropulverización modo +/-; Dominio de masa m/z =100-1,200; LC: Agilent HP 1100; Columna LC : X Bridge 18C Waters 3,0 x 50 mm - 2,5  $\mu$ m; horno LC : 60°C; caudal de la fase móvil : 1,1 ml/minuto.

Eluyentes: A: Agua + 0,1 % Ácido Fórmico, B : Acetonitrilo con el gradiente siguiente :

Tiempo	%A	%B
0,0	95	5,0
5,0	5,0	100
5,5	5,0	100

## ES 2 370 049 T3

Tiempo	%A	%B
6,5	95.0	5,0
7,0	95.0	5,0,

DAD longitud de onda considerada  $\lambda = 210-400$  nm

ELSD: Sedere SEDEX 85

- 5 Análisis SM-EI-CI-Introducción directa-DCI (EI=ionización por impacto de electrones, CI : Ionización química, DCI : deposición de la muestra en filamento) (MS : Finnigan SSQ7000); Energía de los electrones : 70 eV; Dominio de masa  $m/z = 29-900$ ; Temperatura de la fuente de ionización = 70 °C; gas reactante CI : amoniaco.

**(1): Análisis LC/MS en rutina :**

Detector de masa : ZQ (Waters)

LC: columna: X Bridge 18C Waters 3,0 x 50 mm - 2,5  $\mu\text{m}$ ; caudal = 1,1 ml/minuto.

- 10 Eluyentes: A: Agua + 0,1 % Ácido Fórmico, B : Acetonitrilo con el gradiente siguiente :

Tiempo	%A	%B
0,0	95	5,0
5,0	5,0	100
5,5	5,0	100
6,5	95.0	5,0
7,0	95.0	5,0

DAD : longitud de onda considerada  $\lambda = 200-400$  nm

ELSD: Sedere SEDEX 85

**(2): Micro-ondas : BIOTAGE INITIATOR MICROWAVE SYNTHESIZER**

- 15 **Potencia máxima de irradiación 300Wattios**

Se puede indicar que en los ejemplos descritos más adelante, los compuestos 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehídos (II) pueden obtenerse a partir de los derivados 1H-pirrol[2,3-b]piridina por reacción con 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1,1~3,7~]decano (A. Verbiscar J. Med. Chem. 1972, 15, 149) o por reacción de Vilsmeier (M-C Viaud et al. Heterocycles. 1999, 50, 1065).

- 20

**Ejemplo 1****(5Z)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-2-tioimidazolidin-4-ona**

La (5Z)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-2-tioimidazolidin-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

- 5 A una suspensión de 500 mg de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 10 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 0,1 cm<sup>3</sup> de piperidina y 400 mg de 2-tioimidazolidin-4-ona. La mezcla de reacción se lleva a reflujo y el sólido pasa a estar en disolución. Después de treinta minutos de calentamiento se forma un precipitado. El calentamiento se para y la mezcla de reacción se filtra a una temperatura cercana a 25°C.

Se obtienen 561 mg de (5Z)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-2-tioimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 6,80 (s: 1H); 7,20 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); de 8,26 a 8,34 (m : 2H); 8,55 (s: 1H); de 11,7 a 12,2 (m extendido: 2H); de 12,3 a 12,6 (m extendido: 1H)
- Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 243(-) = (M-H)(-); 245 (+) = (M + H) (+)

**Ejemplo 2****(5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioimidazolidin-4-ona**

- 15 a) La (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 182 mg de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 3 cm<sup>3</sup> de etanol, 117 mg de 2-tioimidazolidin-4-ona y 0,1 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 250mg de una mezcla que contiene 60% de (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja. Las características del isómero (5Z) son las siguientes :

- 20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 7,26 (s: 1H); 7,30 (m: 1H); 8,24 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,58 (s: 1H); de 11,5 a 13,0 (m muy extendido: 3H)
- Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 243(-) = (M-H)(-); 245 (+) = (M + H) (+)

b) 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbaldehído El 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbaldehído se puede preparar de la siguiente forma :

- 25 A una suspensión de 1 g de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina en una mezcla de 7 cm<sup>3</sup> de agua y 3,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se añaden 1,4 g de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1<sup>~</sup>3,7<sup>~</sup>]decano. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante una hora y treinta minutos. Después de volver a una temperatura cercana a 25°C, se añade agua y hielo. Se produce la formación de un precipitado en forma de goma. Ésta se recoge dos veces en 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge con 5 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. El precipitado obtenido se filtra y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 82 mg de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente : diclorometano/metanol (gradiente de 99/1 a 90/10 en volúmenes)], se obtienen 160 mg de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído cuyas características son las siguientes :

- 35 LC/MS (1) : Tiempo de retención : 2,69 min Espectro de masas (1) : (ES+) : m/z= 181 [MH+]

c) La 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse como se describe en C.Thibault et al : Org. Lett. 2003, 5(26) ; 5023.



**Ejemplo 3****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

5 a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 400 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 15 cm<sup>3</sup> de etanol, 257 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,22 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 320 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 6,79 (s: 1H); 8,29 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,54 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,57 (s: 1H); de 7,00 a 8,30 (m muy extendido: 2H); de 11,4 a 12,5 (m extendido: 1H)

10 Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 279(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

b) El 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como se describe en WO05/95400.

**Ejemplo 4****(5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

15 a) La (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 140 mg de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 5 cm<sup>3</sup> de etanol, 90 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,08 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 180 mg de (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo cuyas características son las siguientes :

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz 6,57 (s : 1H); 7,20 (d, J = 8 Hz: 1H); 8,40 (s: 1H); 8,49 (d, J = 8 Hz: 1H); de 9,40 a 10,5 (m extendido: 3H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 279(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

b) El 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como se describe en WO01/98299.

**Ejemplo 5****(5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

25 a) La (5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 400 mg de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 15 cm<sup>3</sup> de etanol, 290 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,25 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de cuatro horas de reflujo, se obtienen 463 mg de una mezcla que contiene 65% de (5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja que se utilizará tal cual para la etapa siguiente y cuyas características son las siguientes :

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,45 (s: 3H); 6,70 (s ancho: 1H); 7; 12 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); 7,88 (m: 1H); 8,20 (dd, J = 1,5 y 5 Hz: 1H); 11,55 (s ancho: 1H); de 12,0 a 12,2 (m extendido: 2H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: mezcla que contiene la estructura esperada 259(+)= (M+H)(+)

b) 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído

35 El 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 2 pero a partir de 835 mg de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en una mezcla de 5,3 cm<sup>3</sup> de agua y 1,6 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 1,32 g de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. Se obtienen 580 mg de una mezcla que contiene 60% de 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un sólido beige. Las características del 2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído son las siguientes :

LC/MS (1) : Tiempo de retención : 1,7 mn

Espectro de masas (1) : (ES+) : m/z= 161 [MH+]

c) 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

La 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

5 A una disolución de 2,2 g de 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina en 70 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden 8,2 g de hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se deja con agitación a una temperatura cercana a 20°C durante cinco horas y se lleva a reflujo durante cinco horas. El medio 1 (o mezcla) se concentra a la mitad bajo presión reducida : se forma un precipitado. El sólido se filtra y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida, se recoge con 100 cm<sup>3</sup> de agua, una vez con 100 cm<sup>3</sup> y dos veces con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: heptano/acetato de etilo (gradiente de 80/20 a 40/60 en volúmenes)], se obtienen 835 mg de 2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

Rf CCM sílice = 0,49 [eluyente: heptano/acetato de etilo (60/40 en volúmenes)]

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 133 (+) = (M+H) (+)

15 SM-EI: 132 (+) - M(+)

d) 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

La 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

20 Una disolución de 2 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina en 20 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano se enfría a una temperatura cercana a -70°C mediante un baño de nieve carbónica/acetona. A esta temperatura y bajo argón, se introducen gota a gota 9,2 cm<sup>3</sup> de una disolución en hexano de n-butilitio 1,6M. El medio (o mezcla) de reacción se deja con agitación a esta temperatura durante treinta minutos y se añaden 1,37 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo. Se deja la mezcla bajo argón, con agitación y a una temperatura cercana a -70°C durante tres horas. Después de volver calentar el medio a una temperatura cercana a 0°C, se añaden 20 cm<sup>3</sup> de agua, se deja que vuelva a una temperatura cercana a 20°C y se extrae tres veces con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 2,2 g de 2-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 40MHz 2,30 (s : 3H); 2,32 (s : 3H); 2,69 (s ancho: 3H); 6,59 (s ancho: 1H); 7,15 (s ancho: 1H); 7,17 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); 7,26 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 7,90 (dd, J = 2 y 8 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 8 Hz: 1H); 8,08 (dd, J = 2 y 5 Hz: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 301(+) - (M+H)(+); 299 (-) = (M-H) (-)

e) 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina

La 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

35 A una disolución de 4,72 g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina en 110 cm<sup>3</sup> de tolueno se introducen, es decir, se añaden 100 mg de hidrógeno sulfato de N,N,N-tributilbutan-1-amonio y 8,75 g de cloruro de 4-metilbencenosulfonylo. A la mezcla enfriada a 0°C, se añade una disolución de 20,8 g de hidróxido de sodio en 110 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla de reacción se deja con agitación, bajo argón y a una temperatura cercana a 20°C durante cuatro horas y se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla resultante se extrae con 200 cm<sup>3</sup> y después con 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 10,9 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

Rf CCM sílice = 0,34 [eluyente: heptano/acetato de etilo (70/30 en volúmenes)]

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 273 (+) = (M+H)(+); 295 (+) = (M+Na)(+)

**Ejemplo 6****(5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

La (5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 225 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 10 cm<sup>3</sup> de etanol, 200 mg de 3-metil-2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,061 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 271 mg de una mezcla que contiene 85% del isómero (5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona y 15% del isómero (5E) en forma de un polvo amarillo-naranja. Las características del isómero 5Z son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,21 (s: 3H); 6,96 (s: 1H); 7,20 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); de 8,27 a 8,37 (m : 2H); 8,59 (d, J = 3 Hz: 1H); 12,05 (s ancho: 1H); 12,5 (s ancho: 1H)

10 Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 257(-) = (M-H)(-) ; 259 (+) = (M + H) (+)

**Ejemplo 7****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

15 En un reactor para horno microondas, se introducen 100 mg de (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 1 cm<sup>3</sup> de etanol y 290 mg de 1-ciclopropilmetanamina. El reactor se cierra herméticamente y el medio se pone bajo irradiación con microondas durante veinte minutos a una temperatura de 140°C, y treinta minutos a una temperatura de 150°C. Después de volver a una temperatura cercana a 20°C, el precipitado formado se filtra, se lava con etanol y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 40 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,30 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,13 (m: 1H); 3,23 (t ancho, J = 6,5 Hz: 2H); 6,61 (s ancho: 1H); 7,11 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,24 (m: 1H); de 8,15 a 8,30 (m : 2H); 8,55 (d ancho, J = 7 Hz: 1H); de 9,70 a 10,7 (m extendido: 1H); 11,6 (m extendido : 1H)

25 Espectro de masas: SM-EI: 281(+) = M(+)

**Ejemplo 8****(5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7 pero a partir de 190mg de (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 4cm<sup>3</sup> de etanol y 485mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de una hora a una temperatura de 145°C bajo irradiación con microondas y treinta minutos a una temperatura de 150°C, se obtienen 100 mg de (5Z)-5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,28 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,12 (m: 1H); 3,22 (m parcialmente enmascarado : 2H); 7,10 (s ancho: 1H); 7,22 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,37 (m: 1H); 8,18 (d, J = 5 Hz: 1H); 8,58 (s ancho: 1H); de 10,25 a 10,8 (m extendido: 1H); de 12,0 a 12,6 (m extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 314(-)= (M-H)(-) ; 316(+)= (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

**Ejemplo 9****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

40 La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7 pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-

il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 511 mg de 1-ciclopropilmetanamina, después de treinta minutos a una temperatura de 145°C bajo irradiación con microondas. El medio (o mezcla) se concentra y se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente : diclorometano /metanol (gradiente de 95/5 a 70/30 en volúmenes)]. Se obtienen 20 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,30 (m: 2H); 0,48 (m: 2H); 1,16 (m: 1H); 3,24 (m parcialmente enmascarado : 2H); 6,58 (s: 1H); 7,25 (m: 1H); 8,16 (s ancho: 1H); 8,22 (s ancho: 1H); 9,15 (s ancho: 1H); de 10,25 a 10,7 (m extendido: 1H); de 11,9 a 12,4 (m extendido: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 314(-) = (M-H)(-); 316(+) = (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

#### 10 **Ejemplo 10**

##### **(5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 150 mg de (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 3,75 cm<sup>3</sup> de etanol y 383 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de quince minutos a una temperatura de 140°C, y treinta minutos a una temperatura de 150°C bajo irradiación con microondas, se obtienen 55 mg de (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes : Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz 0,30 (m : 2H); 0,48 (m: 2H); 1,12 (m: 1H); 3,24 (t, J = 6, 5 Hz : 2H); 6,57 (s: 1H); 7,16 (d, J = 8 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (m extendido: 1H); 8,18 (m: 1H); 8,73 (m: 1H); de 9,80 a 10,70 (m muy extendido: 1H); de 11,5 a 12,3 (m muy extendido: 1H) Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 316(+) = (M+H)(+) (1 átomo de cloro Cl presente)

#### **Ejemplo 11**

##### **(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de una mezcla que contiene 65% de (5Z)-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 551 mg de 1-ciclopropilmetanamina, después de quince minutos a una temperatura de 140°C y quince minutos a 145°C bajo irradiación con microondas. La mezcla obtenida se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente : diclorometano /metanol (gradiente de 98/2 a 90/10 en volúmenes)]. Se obtienen 35 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,29 (m: 2H); 0,47 (m: 2H); 1,13 (m: 1H); 2,50 (s parcialmente enmascarado : 3H); 3,23 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 6,48 (s: 1H); 7,00 (m: 1H); 7,08 (m: 1H); 8,10 (d ancho, J = 4 Hz: 1H); 9,42 (d, J = 8 Hz: 1H); de 10,3 a 10,6 (m extendido: 1H); 11,8 (s ancho: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 294(-) = (M-H)(-); 296 (+) = (M+H)(+)

#### 35 **Ejemplo 12**

##### **(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-2-tioxoimidazolidin-4-ona, 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 275 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de quince minutos a una temperatura de 140°C, cuarenta minutos a 150°C y cuarenta y cinco minutos a 160°C bajo irradiación con microondas, se obtienen 39 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 40MHz 0,35 (m : 2H); 0,51 (m: 2H); 1,22 (m: 1H); 3,07 (s: 3H); 3,33 (d, J = 6,5 Hz: 2H); 6,74 (s: 1H); 7,11 (dd, J = 5 y 8 Hz: 1H); 7,55 (t, J = 6,5 Hz: 1H); de 8,20 a 8,27 (m : 2H); 8,61 (d, J = 8 Hz: 1H); 11,9 (s ancho: 1H)

Espectro de masas: LC-MS-DAD-ELSD: 294(-) - (M-H)(-); 296 (+) = (M + H) (+)

## 5 **Ejemplo 13**

### **(5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

#### **Preparación A del ejemplo 13**

#### **(5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

10 La (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 198 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 15 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 0,15 cm<sup>3</sup> de piperidina y 324mg de 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (preparada por ejemplo según J. Org. Chem 1999, 64, 8084-8089). La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante tres horas y la mezcla se concentra en vacío. La adición de un poco de etanol hace que aparezca un sólido amarillo que se filtra, se lava con 3cm<sup>3</sup> de diclorometano, y se seca en vacío para obtener 65mg. Este sólido se combina con los 66mg de sólido obtenidos  
15 mediante una reacción idéntica sobre 245 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído. Los sólidos se recogen con 20 cm<sup>3</sup> de agua y se extraen dos veces con 30 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para obtener 88 mg de (5Z)-2-butil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz: 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,18 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,28 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H)

#### **Preparación B del ejemplo 13**

#### **(5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

25 a) La (5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

Una mezcla de 0,32 g de 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta, 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, y 0,14 cm<sup>3</sup> de piperidina y 15 cm<sup>3</sup> de etanol se lleva a reflujo durante cuatro horas. El sólido amarillo se filtra, se lava con un poco de cloruro de metileno y se seca en vacío para obtener 65 mg de (5Z)-2-butil-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,17 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

35 HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

b) La 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

Una disolución de 63 mg de sosa en 2 cm<sup>3</sup> de etanol se añade lentamente a 0,2 g de hidrocloreto de metil glicinato a -10°C. Después de 5 min, se añade una disolución de 0,18 g de pentanimidoato de metilo en 5 cm<sup>3</sup> de tolueno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min. El pH se ajusta a pH 7 con una disolución de HCl 1M. La  
40 mezcla obtenida se concentra en vacío a temperatura ambiente. El resto se recoge en diclorometano y se filtra el sólido insoluble. La evaporación del filtrado proporciona 0,32 g de 2-butil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El pentanimidoato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

## ES 2 370 049 T3

Se añade lentamente una disolución de potasa 6M (10,6 cm<sup>3</sup>) a una disolución de 0,3 g de hidrocloreto de pentanimidoato de metilo en 5 cm<sup>3</sup> de éter a -10°C. La mezcla se agita 10 min y se extrae con éter (2x20 cm<sup>3</sup>). Las fases orgánicas se lavan con agua (20 cm<sup>3</sup>), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para obtener 179 mg de pentanimidoato de metilo.

- 5 d) El hidrocloreto de pentanimidoato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 30 min en una disolución de 5 cm<sup>3</sup> de butano carbonitrilo en una mezcla de metanol (2,1 cm<sup>3</sup>) y éter (5 cm<sup>3</sup>), enfriada a -10°C. Se deja que la temperatura vuelva a 0°C y se pone la mezcla de reacción en la nevera durante una noche. La disolución se concentra para obtener 6,9 g de hidrocloreto de pentanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

- 10 Análisis UPLC-MS-DAD-ELSD (MS= Quattro Premier XE Waters ; electropulverización +/- ; dominio de masa m/z=100-1.100 ; UPLC Waters ; columna Acquity UPLC BeH C18 1,7 µm

3mm.50mm; horno UPLC=70°C, caudal=0,7 ml/minuto.

Eluyentes: A= Agua +0,1% Ácido Fórmico B=Acetonitrilo+0,1 % Ácido Fórmico con el gradiente :

Tiempo	%A	%B
0	95	5
5	0	100
5,5	95	5
6,0	95	5

DAD longitud de onda considerada  $\lambda = 210-400$  nm

- 15 ELSD: Sedere SEDEX 85 temperatura de nebulización=35°C; presión de nebulización=3,7bares

### Ejemplo 14

#### **(5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

- 20 a) La (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 655 mg de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 6 cm<sup>3</sup> de etanol, 340 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,28 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas de reflujo, se obtienen 700 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 6,82 (s, 1H); 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; de 11,6 a 12,3 (m muy extendido, 2H); 12,6 (m extendido, 1H).

- 25 Espectro de masas: HPLC-MS-DAD-ELSD : 323(+)=(M+H)(+); 321(-)=(M-H)(-) (1 átomo de bromo Br presente).

b) El 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

- 30 A una suspensión de 3,35 g de cloruro de aluminio en 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano, se introducen a 0°C, 0,93 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. La mezcla de reacción se deja con agitación durante 15 minutos, y se introducen gota a gota 1,4 cm<sup>3</sup> de dicloro(metoxi)metano. La mezcla de reacción se deja con agitación durante tres horas a 0°C, y se diluye a 0°C mediante la adición de 5 cm<sup>3</sup> de metanol. La mezcla obtenida se vierte en una mezcla de 100 cm<sup>3</sup> de agua-hielo, y se lleva a pH básico mediante la adición de sosa 5M. Las fases se separan, la fase diclorometano se lava con agua, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con 100 cm<sup>3</sup> de



acetato de etilo. Los dos extractos se juntan y se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se juntan con la fase orgánica diclorometano anterior. Después de concentrar en vacío se obtienen 0,61 g de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de polvo ocre cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN de  $^1\text{H}$  a 400MHz : 8,44 (d, J = 2Hz, 1H) ; 8,51 (m, 2H); 9,92 (s, 1H).

5 LC/MS (1) : tiempo de retención : 3,08 mn, LC-MS-DAD-ELSD : 223(-)=(M-H)(-) ; 225(+)=(M+H)(+) (1 Br presente).

c) La 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como se describe en D.Mazéas et al : Heterocycles. 1999, 50(2); 1065-1080.

### **Ejemplo 15**

#### **(5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

10 a) La (5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 160 mg de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 4 cm<sup>3</sup> de etanol, 110 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,09 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 220 mg de (5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

15 Espectro RMN de  $^1\text{H}$  a 400MHz : 3,87 (s, 3H); 6,86 (s, 1H); 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,50 (s, 1H); 11,84 (s ancho, 1H); 12,30 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,60 min, LC-MS-DAD-ELSD : 273(-)=(M-H)(-) ; 275 (+) = (M+H)(+).

b) El 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como se describe en D.Mazéas et al : Heterocycles. 1999, 50(2); 1065-1080.

### **Ejemplo 16**

#### **(5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

25 a) La (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 135 mg de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 3 cm<sup>3</sup> de etanol, 70 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,06 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 180 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Punto de fusión: 265-270°C

Espectro RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz : 6,84 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,52 (s, 1H); 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H); de 10,0 a 11,5 (m muy extendido, 3H).

30 LC-MS (1) : tiempo de retención 3.49 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 319(-)=(M-H)(-) ; 321 (+) = (M+H)(+).

b) El 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

35 En un tubo para microondas se introducen 500 mg de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, 13 cm<sup>3</sup> de dioxano, 3,7 cm<sup>3</sup> de agua, 2,9 g de carbonato de cesio, 340 mg de ácido fenilborónico, 160 mg de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II). La mezcla de reacción se irradia con microondas durante treinta minutos a 140°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 50 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla obtenida se extrae dos veces con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de sodio, y se llevan a sequedad en vacío. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con un eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente diclorometano/acetato de etilo de 90/10 a 50/50 en volúmenes) para proporcionar 377 mg de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído cuyas características físicas son las siguientes :

40

Espectro RMN de  $^1\text{H}$  a 400MHz : 7,41 (tt, J = 1 y 7,4 Hz, 1H); 7,52 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 7,73(d, J=7,4 Hz, 2H) ; 8,51 (s, 1H); 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,66 (d, J=2,3 Hz) ; 9,97 (s, 1H); 12,77 (sl, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,38 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 221 (-)=(M-H)(-); 225(+)=(M+H)(+).

### **Ejemplo 17**

#### **5 (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

10 a) La (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 500 mg de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído bruto titulado al 65%, 362 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 106 mg de piperidina en 15 cm<sup>3</sup> de etanol. La mezcla se calienta a reflujo de etanol durante cuatro horas bajo argón, y se enfría a 0°C mediante un baño de hielo durante diez minutos. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para obtener 685 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención : 2,83 mn, 259(+)= (M+H)(+).

15 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 Hz 2,42 (s : 3H); 6,73 (sl : 1H); 8,10 (d, J = 2Hz : 1H); 8,15 (d, J = 2Hz : 1H); 8,49 (s : 1H); 11,5-12,1 (masivo : 2H); 12,26 (se, 1H).

b) El 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la forma siguiente :

20 A una suspensión de 1 g de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en una mezcla de 10 cm<sup>3</sup> de agua y 5 cm<sup>3</sup> de ácido acético se añaden 1,6 g de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. La mezcla se lleva a reflujo bajo argón durante cuatro horas y treinta minutos, se añaden 30 cm<sup>3</sup> de agua en la mezcla en caliente y se deja que vuelva a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla se extrae tres veces con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y se lavan 3 veces con 50 cm<sup>3</sup> de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida para obtener 610 mg de una mezcla que contiene 65% (por RMN) de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo amarillo en el que las características del producto mayoritario son las siguientes :

25 LC-MS: tiempo de retención 3,79 min, 161(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 Hz : 2,41 (s : 3H); 8,21 (d, J = 2Hz : 1H); 8,22 (d, J = 2Hz : 1H); 8,40 (s : 1H); 9,90 (s : 1H); 12,5-12,7 (se : 1H).

c) La 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la forma siguiente :

30 A una suspensión de 7,5 g de 5-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina en 170 cm<sup>3</sup> de NMP se añaden 7 g de terc-butanolato de potasio. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante seis horas treinta minutos bajo argón y se deja que vuelva a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte lentamente en 740 cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio y los insolubles se filtran sobre celite. El filtrado se extrae tres veces con 500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y las fases orgánicas juntas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se recoge en acetato de etilo. La disolución obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida para obtener 2,6 g de 5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención 0,85 mn, 133(+)= (M+H)(+).

40 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 Hz : 2,38 (s : 3H); 6,35(dd, J = 1,5, 3Hz : 1H); 7,38 (dd, J = 2,5, 3Hz : 1H), 7,73 (dl, J = 1Hz : 1H); 8,2 (d, J = 2Hz : 1H); 11,42 (se, 1H).

d) La 5-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina puede prepararse de la forma siguiente :

Una suspensión de 1 g de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina con 204 mg de CuI y 250 mg de cloruro de litio en 30 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se pone bajo argón y con agitación. Se introducen sucesivamente 3,7 cm<sup>3</sup> de trietilamina, 195



- 5 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y 800 mg de trimetilsililacetileno. La mezcla se calienta a 48°C durante veintidós horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida, y el resto se recoge en una mezcla de 30 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y 30 cm<sup>3</sup> de agua. Un material insoluble marrón se filtra sobre celite. Las fases se separan y la fase orgánica se lava dos veces con 30 cm<sup>3</sup> de agua. La fase acuosa se extrae con 30 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y todas las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: n-hexano/acetato de etilo (gradiente de 5/95 a 40/60 en volúmenes)], para proporcionar 353 mg de 5-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención 3,28 mn, 205(+)= (M+H)(+).

- 10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 Hz : 0,20 (m: 9H); 2,10 (s: 3H); 5,90 (se : 2H); 7,40 (s: 1H); 7,85 (se : 1H).

### **Ejemplo 18**

#### **(5Z)-2-tioxo-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]imidazolidin-4-ona**

- 15 a) La (5Z)-2-tioxo-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]imidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 174 mg de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 6 cm<sup>3</sup> de etanol, 94 mg de 2-tioximidazolidin-4-ona y 0,03 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y treinta minutos de reflujo, se obtienen 148 mg de una mezcla que contiene 80% de (5Z)-2-tioxo-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]imidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja del que las características del compuesto mayoritario son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención 3,28 mn ; 313(+)= (M+H)(+).

- 20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 6,98 (s, 1H); 8,52 (d, J = 2 Hz, 1H); 8,66 (d, J = 2Hz, 1H) ; 9,07 (s, 1H); 12,00 (s ancho, 1H).

b) El 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

- 25 En una mezcla de 820 mg de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en 6 cm<sup>3</sup> de agua y 3 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se introducen 926 mg de 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante dos horas y treinta minutos. Se añaden 6 cm<sup>3</sup> de agua a la mezcla en caliente. Después de volver a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla se extrae con acetato de etilo (40 cm<sup>3</sup>). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con un gradiente 20-100% acetato de etilo en heptano) para obtener 123 mg de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención 3,14 mn ; 215(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,69 (s, 1H); 10,00 (s, 1H); 13,17 (s ancho, 1H).

c) La 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

- 35 Una disolución de 3,4 g de 5-trifluorometil-3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina y 2,96 g de ter-butilato de potasio en 55 cm<sup>3</sup> de N-metilpirrolidinona se calienta a 90°C durante tres horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre 250 cm<sup>3</sup> de agua saturada con cloruro de amonio. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2x100 cm<sup>3</sup>). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El resto se recoge lentamente con agua y la suspensión resultante se filtra. El sólido se seca en vacío para obtener 1,58 g de 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en forma de un polvo marrón cuyas características son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención 3,55 mn ; 187(+)= (M+H)(+).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 6,63 (dd, J = 1,7 y 3,5 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 2,2 y 3,5 Hz, 1H); 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 12,16 (s ancho, 1H).

d) La 5-trifluorometil-3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

5 Una mezcla de 6,68 g de 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil- piridina, 11,7 g de cloruro de litio, 0,88 g de yoduro de cobre, 11,7 g de trietilamina, 0,85 g de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) y 3,4 g de trimetilsililacetileno en 160 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se calienta a 48°C durante veintitrés horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El residuo se recoge en 200 cm<sup>3</sup> de agua y 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Los insolubles se filtran y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en columna de sílice [eluyente : acetato de etilo /heptano (gradiente de 0/100 a 30/70 en volúmenes)], para obtener 3,42 g de 5-trifluorometil-3-[(trimetilsilil)etnil]piridin-2-amina en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

CL-EM: tiempo de retención : 4,94 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 259(+)= (M+H)(+).

e) La 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil-piridina puede prepararse de la manera siguiente :

15 Una mezcla de 4,0 g de 2-amino-5-trifluorometil-piridina y 6,2 g de N-yodo succinimida en 110 cm<sup>3</sup> de ácido acético se calienta a 70°C durante tres horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El resto se recoge lentamente con 60 cm<sup>3</sup> de agua saturada con bicarbonato de sodio y 60 cm<sup>3</sup> de agua. El sólido que precipita se filtra y se seca en vacío para obtener 6,68 g de 2-amino-3-yodo-5-trifluorometil-piridina en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

LC-MS: tiempo de retención : 3,72 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 289(+)=(M+H)(+).

## 20 **Ejemplo 19**

### **(5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

25 a) La (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 265 mg de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, 13 cm<sup>3</sup> de etanol, 190 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,16 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 327 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400MHz : 6,81 (s, 1H); 8,30 (m, 2H) ; 8,60 (s, 1H); 11,93 (s ancho, 1H); 12,57 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,91 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 261 (-)-(M-H)(-) ; 263(+)-(M+H)(+).

30 b) El 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3- b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 2 pero a partir de 545 mg de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en una mezcla de 3,4 cm<sup>3</sup> de agua y 1,6 cm<sup>3</sup> de ácido acético, y 545 mg de 1,3,5,7,-tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]-decano. Se obtienen 265 mg de 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un sólido beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 8,15 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H); 8,36 (dd, 1,8 y 3 Hz, 1H) ; 8,53 (s, 1H); 9,90 (s, 1H) ; 12,79 (s ancho, 1H).

35 LC-MS (1) : tiempo de retención : 2,59 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 163 (-)=(M-H)(-); 165(+)=(M+H)(+).

c) La 5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como se describe en WO2005/103050.

## **Ejemplo 20**

### **3-[(Z)-(5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-iliden)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo**

40 a) El 3-[(Z)-(5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-iliden)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 173 mg de 3-formil-1H-pirrolo[2,3]piridina-5-carbonitrilo, en 7,4 cm<sup>3</sup> de etanol, 122 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona, y 0,05 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de tres horas de reflujo, se obtienen 200 mg de 3-[5-

oxo-2-tioxoimidazolidin-(4Z)-ilidenmetil]-1H-pirrolo[[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo en forma de polvo naranja, cuyas características físicas son las siguientes :

LC-MS (1) : tiempo de retención 2,86 ; LC-MS-DAD-ELSD: 270 (+) = (M+H)(+).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz: 6,84 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 12,17 (s ancho, 1H).

- 5 b) El 3-formil-1H-pirrolo[2,3]piridina-5-carbonitrilo puede prepararse como el ejemplo 2, pero a partir de 860 mg de 1H-pirrolo[2,3]piridina-5-carbonitrilo en una mezcla de 15 cm<sup>3</sup> de agua y 4,8 cm<sup>3</sup> de ácido acético, y 1,26 g de tetraazatriciclo[3.3.1.1~3,7~]decano. Se obtienen 275 mg de 3-formil-1H-pirrolo[2,3]piridina-5-carbonitrilo en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 8,66 (s, 1H); 8,77 (m, 2H); 9,98 (s, 1H).

- 10 LC-MS (1) : tiempo de retención 2,39 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 170(-)=(M-H)(-); 172 (+) = (M+H)(+).

c) El 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo puede prepararse como se describe en WO2004/078756.

### **Ejemplo 21**

#### **(5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

- 15 a) La (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 63 mg de 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 2 cm<sup>3</sup> de etanol, 32 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,03 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 70 mg de (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metilen]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

- 20 Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 6,71 (s, 1H); 6,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,47 (s, 1H); 11,70 (s ancho, 3H); 12,29 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3.55 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 334 (-)=(M-H)(-); 336 (+)=(M+H)(+).

- 25 b) El 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 14 pero a partir de 1,6 g de cloruro de aluminio en suspensión en 25 cm<sup>3</sup> de diclorometano, 0,5 g de N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina, y 1,1 cm<sup>3</sup> de dicloro(metoxi)metano. Después de una hora treinta minutos de reacción e hidrólisis de la mezcla de reacción, se obtienen 180 mg de un producto bruto que se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con el eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente de 80/20 a 50/50 en volúmenes). Se obtienen 70 mg de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de polvo ocre cuyas características físicas son las siguientes :

- 30 Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 6,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 8,17 (m, 3H) ; 8,36 (s, 1H) ; 9,86 (s, 1H), 12,56 (s ancho, 1H).

LC-MS-DAD-ELSD: 236(-)=(M-H)(-) ; 237(+)=(M+H)(+).

- 35 c) La 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina puede prepararse como en el ejemplo 5, pero a partir de 1,34 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina en 30 cm<sup>3</sup> de metanol, y 4,15 g de potasa, durante tres horas a temperatura ambiente. Después de tratar la mezcla de reacción, se obtienen 0,63 g de 5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 6,35 (d, J = 3,5Hz, 1H) ; 6,69 (t, J = 7,5Hz, 1H) ; 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,40 (s ancho, 1H); 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H) 7,83 (s, 1H) ; 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,45 (s ancho, 1H).

LC/MS tiempo de retención 3,22 mn ; LC-MS-DAD-ELSD208(-)=(M-H)(-); 210 (+) = (M+H)(+).

- 40 d) La 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-N-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina puede prepararse de la manera siguiente :

- 5 En un reactor para horno microondas, se introducen 750 mg de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina en 19 cm<sup>3</sup> de tolueno, 54 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno, 970 mg de carbonato de cesio, 280 mg de anilina y 40 mg de tri(dibencilidenacetona)dipaladio(0). El reactor se pone bajo irradiación en un horno microondas, durante cuarenta y cinco minutos a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y se lleva a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. El resto marrón se junta con dos restos obtenidos de forma similar y se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con el eluyente diclorometano para proporcionar 1,34 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-N-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-amina en forma de un polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 4,58 mn ; LC-MS-DAD-ELSD ; 364 (+) = (M+H)(+).

- 10 e) La 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse de la manera siguiente :

A 41 cm<sup>3</sup> de tolueno se añaden, 1,63 g de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 30 mg de tetrabutil amonio hidrógenosulfato, 1,81 g de cloruro de tosilo y 4,3 g de sosa en pastillas en disolución en 40 cm<sup>3</sup> de agua. Después de cuatro horas con agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre 50 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla obtenida se extrae con 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se lleva a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. Se obtienen 2,4 g de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de polvo blanco cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 4,70 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 353(+)=(M+H)(+) (1 átomo de bromo Br presente).

### Ejemplo 22

#### **(5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

- 20 a) La (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 140 mg de 5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 4,5 cm<sup>3</sup> de etanol, 75 mg de 2-tioxoimidazolidin-4-ona y 0,03 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 160 mg de (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

- 25 LC-MS (1) : tiempo de retención 2,68 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 328(-)=(M-H)(-); 230(+)=(M+H)(+).

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 3,16 (m, 4H); 3,78 (m, 4H) ; 6,88 (s, 1H) ; 7,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,48 (s, 1H); 11,78 (s ancho, 1H); 12,09 (s ancho, 1H); 12,23 (s ancho, 1H).

- 30 b) El 5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 14 pero a partir de 2 g de cloruro de aluminio en suspensión en 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano, 0,59 g de 5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina y 0,8 cm<sup>3</sup> de dicloro(metoxi)metano. Después de una hora treinta minutos de reacción e hidrólisis de la mezcla de reacción, se obtienen 140 mg de 5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 2,35 mn ; LC-MS-DAD-ELSD 230(-)=(M-H)(-); 232 (+)=(M+H)(+).

- 35 Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 3,12 (m, 4H); 3,78 (m, 4H) ; 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,87 (s, 1H); 12,48 (s ancho, 1H).

- c) La 5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse como el ejemplo 5, pero a partir de 1,18 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina en 33 cm<sup>3</sup> de metanol y 3,7 g de potasa en pastillas. Después de tratar la mezcla de reacción, se obtienen 0,59 g de 5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina, en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

- 40 Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 3,05 (m, 4H); 3,77 (m, 4H); 6,32 (dd, J = 2 y 3,2 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 2 y 3,2 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 11,35 (s ancho, 1H).

LC/MS tiempo de retención 1,27 mn; LC-MS-DAD-ELSD: 204 (+)=(M+H)(+).

d) La 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina puede prepararse como en el ejemplo 21 pero a partir de 62 cm<sup>3</sup> de tolueno, 2,6 g de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina, 3,35 g de carbonato de cesio, 170 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 0,9 g de morfolina y 130 mg de tri(dibencilidenacetona)dipaladio(0). El reactor se pone bajo irradiación en un horno microondas, durante una hora a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtra y se lleva a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. El resto marrón obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con el eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente de 100 a 90/10 en volumen) para proporcionar 1,18 g de 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

10 LC/MS tiempo de retención 3,96 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 358(+)=(M+H)(+).

### **Ejemplo 23**

#### **(5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxiimidazolidin-4-ona,**

a) La (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxiimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 55 mg de 5-bencil-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 1,8 cm<sup>3</sup> de etanol, 27 mg de 2-tioxiimidazolidin-4-ona y 0,023 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de dos horas y media de reflujo, se obtienen 60 mg de (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxiimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 4,06 (s, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,17 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 7,29 (m, 4H); 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,49 (s, 1H); 11,35 (s ancho, 1H); 12,26 (s ancho, 1H).

20 LC-MS (1) : tiempo de retención 3,66 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 333 (-)=(M-H)(-); 335 (+)=(M+H)(+).

b) El 5-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse como en el ejemplo 16, pero a partir de 260 mg de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído, en 4,7 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 2,5 cm<sup>3</sup> de agua, 680 mg de carbonato de cesio y 55 mg de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II). Después de cuarenta y cinco minutos de irradiación a 150 °C, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla agua/acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y la fase acuosa se vuelve a extraer 2 veces con 50 cm<sup>3</sup> de una mezcla diclorometano/metanol 90/10 en volumen. La fase diclorometano se seca sobre sulfato de sodio y se junta con las fases orgánicas anteriores antes de concentrarlas en vacío en un evaporador giratorio. El resto marrón se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice con un eluyente diclorometano/acetato de etilo (gradiente diclorometano/acetato de etilo de 90/10 a 50/50 en volúmenes) para proporcionar 55 mg de 5-bencil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz : 4,09 (s, 2H); 7,19 (m, 1H) ; 7,28 (m, 4H); 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 8,42 (s, 1H); 9,87 (s, 1H); 12,61 (s ancho, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3,61 mn ; LC-MS-DAD-ELSD: 235 (-)=(M-H)(-); 237(+)=(M+H)(+).

c) El 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído puede prepararse de la manera siguiente :

A 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro, se añaden a 0 °C 1 g de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído y 0,27 g de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se mantiene quince minutos con agitación a 0 °C antes de añadir 1,87 g de cloruro de tosilo en disolución en 1,7 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a temperatura ambiente durante dos horas con agitación. La mezcla de reacción se vierte en 100 cm<sup>3</sup> de agua helada. La mezcla obtenida se extrae dos veces con 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, y se llevan a sequedad en vacío en un evaporador giratorio. Se obtienen 1,32 g de 5-bromo-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en forma de un polvo beige cuyas características físicas son las siguientes :

LC-MS-DAD-ELSD: 381(+)=(M+H)(+) (1 átomo de bromo Br presente).

45

**Ejemplo 24****(5E/Z)-3-fenil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona**

La (5E/Z)-3-fenil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 75 mg de 1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en 3,5 cm<sup>3</sup> de etanol, 98 mg de 2-tioxoimidazolidin-3-fenil-4-ona (SIGMA) y 0,02 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 151 mg de una mezcla 50/50 de (5Z/E)-3-fenil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 7,01 (s, 0,5H); 7,11 (s, 0,5H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 0,5H); 7,28 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 0,5H); 7,39 (m, 2H); de 7,42 a 7,58 (m, 3H); 8,13 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 0,5H); 8,33 (m, 1,5H); 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H); 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H); de 12,2 a 12,6 (m, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 321(+)=(M+H)(+); 319(-)=(M-H)(-) (mezcla de isómeros 50/50).

**Ejemplo 25****(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 278 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 992 mg de azepan. Después de una hora a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 92 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 310-320 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,53 (m, 4H); 1,78 (m ancho, 4H); 3,63 (m extendido, 4H); 6,58 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,21 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 344(+)=(M+H)(+); 342(-)=(M-H)(-).

**Ejemplo 26****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacina-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacina-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 167 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 973 mg de 4-fenilpiperacina. Después de una hora a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 182 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacina-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 340-350 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,29 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,75 (m, 4H) ; 6,70 (s, 1H); 6,82 (J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 11,2 (s ancho, 1H); 12,2 (s ancho, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 407 (+)/...=(M+H)(+)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

**Ejemplo 27****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-pirrolidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-pirrolidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 223 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-



tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 569 mg de pirrolidina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 186 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-pirrolidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

5 Punto de fusión : 350-360 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,94 (m, 4H); 3,52 (m ancho, 4H); 6,59 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,15 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 316 (+)/...=(M+H) (+)/...; 314 (-) /...=(M-H) (-)/...

### **Ejemplo 28**

10 **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-morfolin-4-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-morfolin-4-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 139 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 436 mg de morfolina. Después de dos horas a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 92 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-morfolin-4-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

15

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,59 (m, 4H); 3,70 (m, 4H); 6,70 (s, 1H); 8,22 (m, 2H); 8,94 (m extendido, 1H); 11,15 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H).

### **Ejemplo 29**

20 **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7 pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 525 mg de 2-metilpropilamina. Después de cuarenta y cinco minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 89 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

25

Punto de fusión: 325-330 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,93 (m, 1H); 3,19 (t, J = 6 Hz, 2H); 6,57 (s, 1H); 7,21 (s ancho 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,21 (s ancho, 1H); 9,25 (m extendido, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

30

HPLC-MS-DAD-ELSD : 318 (+)/...=(M+H) (+)/...; 316 (-)/...=(M-H) (-)/... (1 Cl presente).

### **Ejemplo 30**

**(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 195 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 596 mg de piperidina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 152 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

35

40 Punto de fusión : 315-320 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,51 a 1,70 (m, 6H); 3,59 (m, 4H); 6,61 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 9,01 (m extendido, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,1 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 330 (+)/...=(M+H) (+)/...; 328 (-)/...= (M-H) (-) /... (1 Cl presente).

### **Ejemplo 31**

#### **5 (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 63 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1 cm<sup>3</sup> de etanol y 187 mg de N-metil-(2-metil)propilamina. Después de quince minutos a una temperatura de 160°C, treinta minutos a 170°C, y una hora treinta minutos a 180°C bajo irradiación con microondas, la mezcla se concentra en vacío. El resto se recoge con cloruro de metileno y el sólido se filtra para obtener 30 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 2,04 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 3,30 (m enmascarado, 2H); 6,59 (s, 1H); 8,13 (s ancho, 1H); 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,20 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 332 (+) /...= (M+H) (+) /...; 330 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

### **Ejemplo 32**

#### **20 (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(dimetilamino)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(dimetilamino)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 279 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 2 cm<sup>3</sup> de disolución de dimetilamina al 33% en etanol. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C con irradiación micro-ondas, después filtración del sólido, se obtienen 220 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(dimetilamino)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350°C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,10 (s, 6H); 6,60 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,09 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 290 (+)/...=(M+H)(+)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

### **30 Ejemplo 33**

#### **(5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 860 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 14), 8 cm<sup>3</sup> de etanol y 1,89 g de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 500 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes :

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,30 (m, 2H); 0,49 (m, 2H); 1,17 (m, 1H); 3,38 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,59 (s, 1H); 7,23 (m ancho, 1H); 8,11 (s, 1H) ; 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,32 (m ancho, 1H) ; 10,4 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 360(+) = (M+H)(+); 358(-)=(M-H)(-) (1 átomo de bromo Br presente).



**Ejemplo 34****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 15), 3 cm<sup>3</sup> de etanol y 519 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 130°C y diez minutos a 140°C bajo irradiación con microondas, la mezcla se concentra en vacío. El resto se purifica mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], para obtener 58 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un liofilizado amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 280-286 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,28 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); de 3,15 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,62 (s, 1H); 7,14 (m, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,11 (m, 1H) ; 8,40 (m, 1H) ; 10,35 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 312(+) = (M+H)(+); 310(-) = (M-H)(-) ;

**Ejemplo 35****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 250 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 19), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 678 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 73 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 312°C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,27 (m extendido, 1H); 8,22 (m, 2H); 8,76 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 10,45 (m extendido, 1H); 12,05 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 300(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 36****(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 60 mg de (5Z)-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 19), 0,6 cm<sup>3</sup> de etanol y 227 mg de azepan. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 22 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 299°C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,44 a 1,87 (m, 8H); 3,62 (m extendido, 4H); 6,59 (s, 1H); 8,21 (s ancho, 2H); 8,77 (m extendido, 1H); 11,0 (m muy extendido, 1H); 12,05 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 328 (+) = (M+H)(+).

**Ejemplo 37****3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo**

El 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de 3-[(Z)-(5-oxo-2-tioxoimidazolidin-4-iliden)metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (ejemplo 20), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 528 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 140 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 58 mg de 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-iliden}metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 335 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,30 (m, 2H); 0,49 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); de 3,15 a 3,40 (m enmascarado, 2H); 6,60 (s, 1H); 7,40 (s ancho, 1H); 8,25 (s ancho, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,53 (s ancho, 1H); 10,7 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H).

15 HPLC-MS-DAD-ELSD : 307(+)=(M+H)(+); 305(-)= (M-H)(-);

**Ejemplo 38****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 140 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 3 cm<sup>3</sup> de etanol y 311 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de cuarenta y cinco minutos a una temperatura de 140 °C y treinta minutos a 150 °C bajo irradiación con microondas, el sólido se filtra y se purifica mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], para obtener 11 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,22 (m, 2H); 0,43 (m, 2H); 1,11 (m, 1H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,15 (m ancho, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,77 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,17 (s ancho, 1H); 8,53 (s ancho, 1H); 9,17 (m extendido, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 12,0 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358 (+) = (M+H) (+) ; 356 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 39****(5Z)-2-morfolin-4-il-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-morfolin-4-il-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 544 mg de morfolina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 160 mg de (5Z)-2-morfolin-4-il-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 361 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 3,50 a 3,75 (m, 8H); 6,80 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,21 (s, 1H) ; 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9, 12 (s ancho, 1H); 11,15 (m extendido, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 374(+)=(M+H)(+); 372(-)=(M-H)(-).

**Ejemplo 40****(5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 531 mg de piperidina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 137 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 307 °C.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,50 a 1,69 (m, 6H); 3,59 (m, 4H); 6,71 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,20 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 372 (+) = (M+H) (+); 370 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 41****15 (5Z)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 625 mg de 4-metilpiperacina. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 140 mg de (5Z)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 304 °C.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,23 (s, 3H) ; 2,40 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 6,78 (s, 1H) ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,19 (s, 1H); 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,15 (s ancho, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,1 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 387 (+) = (M+H) (+); 385 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 42****(5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 16), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 619 mg de azepan. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 90 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

35 Punto de fusión : 302 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,47 a 1,78 (m, 8H); de 3,53 a 3,78 (m extendido, 4H); 6,69 (s, 1H); 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,14 (s, 1H) ; 8,53 (s ancho, 1H); 9,18 (s ancho, 1H); 11,0 (m extendido, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 386 (+) = (M+H) (+) ; 384 (-) = (M-H) (-).

40

**Ejemplo 43****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

5 La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 661 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta y cinco minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 61 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

10 Punto de fusión : 319-320 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,16 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,59 (s, 1H); 7,19 (m extendido, 1H); 8,09 (s, 1H) ; 8,12 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H); 10,25 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 296 (+) = (M+H) (+) ; 294 (-) = (M-H) (-).

**15 Ejemplo 44****(5Z)-2-[(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

20 La (5Z)-2-[(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 680 mg de 2-metilpropilamina. Después de treinta y cinco minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 95 mg de (5Z)-2-[(2-metilpropil)amino]-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 338-339 °C.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 1,94 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,19 (t ancho, J = 6,0 Hz, 2H); 6,58 (s, 1H); 7,15 (m extendido, 1H); 8,09 (s, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,51 (s ancho, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 11,75 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 298 (+) = (M+H) (+) ; 296 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 45****(5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

30 La (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 791 mg de piperidina. Después de cuarenta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 138 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

35 Punto de fusión : 320-321 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,53 a 1,69 (m, 6H); 2,39 (s, 3H); 3,58 (m, 4H) ; 6,61 (s, 1H); 8,09 (s, 1H) ; 8,14 (s ancho, 1H) ; 8,39 (m extendido, 1H); 11,0 (m muy extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 310(+)=(M+H)(+); 308(-)=(M-H)(-).

40

**Ejemplo 46****(5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 1,51 g de 4-fenilpiperacina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas, el sólido se filtra y se recoge en 50 cm<sup>3</sup> de etanol, se filtra y se seca en vacío para obtener 166 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(4-fenilpiperacin-1-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 331-332 °C.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,41 (s, 3H); 3,27 (m, 4H); 3,73 (m, 4H); 6,69 (s, 1H); 6,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 8,10 (s, 1H); 8,21 (s, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 11,15 (m muy extendido, 1H); 11,9 (s, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 387 (+) = (M+H) (+); 385 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 47****15 (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 922 mg de azepan. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 34 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo marrón cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 324-326 °C.

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,54 (m, 4H); 1,76 (s ancho, 4H); 2,39 (s, 3H); 3,62 (s ancho, 4H); 6,57 (s, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,51 (s ancho, 1H); 10,72 (s ancho, 1H); 11,77 (s ancho, 1H).

**25 Ejemplo 48****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 70 mg de (5Z)-2-tioxo-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]imidazolidin-4-ona (ejemplo 18), 3 cm<sup>3</sup> de etanol y 159 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 32 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350 °C.

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,27 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,13 (m, 1H); 3,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,62 (s, 1H); 7,33 (m extendido, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,57 (s ancho, 1H); 9,71 (m extendido, 1H); 10,6 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 350(+)=(M+H)(+).

40

**Ejemplo 49****(5Z)-2-azepan-1-il-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-azepan-1-il-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 70 mg de (5Z)-2-tioxo-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]imidazolin-4-ona (ejemplo 18), 3 cm<sup>3</sup> de etanol y 222 mg de azepan. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 22 mg de (5Z)-2-azepan-1-il-5-[[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 340 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,53 (m, 4H); 1,74 (m ancho, 4H); de 3,40 a 3,90 (m extendido, 4H) ; 6,61 (s, 1H); 8,18 (s, 1H) ; 8,56 (s ancho, 1H); 9,77 (m extendido, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 378 (+) = (M+H) (+); 376(-)=(M-H)(-).

**Ejemplo 50****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 70 mg de (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 21), 1 cm<sup>3</sup> de etanol y 148 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas el sólido amarillo precipitado en la mezcla de reacción se filtra para obtener 18 mg de (5Z)-5-[(5-fenilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características físicas son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,16 (m, 2H); 0,39 (m, 2H); 1,01 (m, 1H); 3,08 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 6,54 (s, 1H); 6,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,03 (m extendido, 1H); 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,91 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 8,50 (s, 1H); 10,3 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H).

LC-MS (1) : tiempo de retención 3.55 mn ; HPLC-MS-DAD-ELSD : 371 (+) = (M+H) (+); 373 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 51****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 160 mg de (5Z)-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 22), 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 345 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de una hora a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas el sólido amarillo precipitado en la mezcla de reacción se filtra para obtener 100 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características físicas son las siguientes :

Punto de fusión : 331 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,48 (m, 2H); 1,12 (m, 1H); 3,13 (m, 4H); 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,79 (m, 4H); 6,61 (s 1H) ; 7,11 (m ancho, 1H); 8,08 (m, 2H); 8,38 (s ancho, 1H); 10,3 (m extendido, 1H); 11,7 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 367=(M+H)(+); 365(-)=(M-H)(-).

**Ejemplo 52****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

5 La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

- En un reactor para horno microondas se introducen 150 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (ejemplo 33), 4,8 cm<sup>3</sup> de dioxano, 1,2 cm<sup>3</sup> de agua, 80 mg de ácido tiofen-3-borónico, 540 mg de carbonato de cesio y 15 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaladio(II). El reactor se sella y se pone bajo irradiación 2 veces durante treinta minutos a 145°C.
- 10 Después de volver a añadir 80 mg de ácido tiofen-3-borónico y 14 mg de catalizador, la mezcla de reacción se irradia de nuevo durante 30 minutos a 150°C. La mezcla de reacción se concentra en vacío y se recoge con 20 cm<sup>3</sup> de agua y 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se filtran 85 mg de un insoluble. El filtrado se decanta y se vuelve a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 92 mg de un sólido marrón. Los dos restos sólidos aislados que contienen el producto esperado se juntan y se purifican mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], para obtener 25 mg de (5Z)- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo marrón cuyas características físicas son las siguientes :
- 15
- 20 Espectro RMN <sup>1</sup>H a 400MHz : 0,29 (m, 2H); 0,49 (m, 2H); 1,16 (m, 1H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,19 (m ancho, 1H); 7,69 (m, 2H) ; 7,91 (s ancho, 1H); 8,19 (s ancho, 1H); 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 9,07 (s ancho, 1H); 10,4 (m extendido, 1H); 11, 95 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 358 (+) = (M+H) (+) ; 356 (-) = (M-H) (-).

**Ejemplo 53****(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(4-piperacina-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

a) La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(4-piperacina-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

- 140 mg de 4-(4-{3-[(Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ilideno]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperacina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 3 cm<sup>3</sup> de una disolución 4M de ácido clorhídrico en dioxano se agitan al ambiente durante dos horas. El precipitado formado se filtra, después se purifica sobre 5 g de columna SCX con una elución con metanol, después una disolución 2M de amoniaco en metanol, para obtener 22 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[[5-(4-piperacina-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características físicas son las siguientes :
- 30
- 35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,25 (m, 2H); 0,45 (m, 2H); 1,12 (m, 1H); 2,91 (m, 4H); 3,13 (m, 4H); de 3,20 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,69 (s, 1H); 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,15 (m extendido, 1H); 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 9,05 (s ancho, 1H); 10,35 (m extendido, 1H); 11,95 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 442(+)=(M+H)(+).

- b) El 4-(4-{3-[(Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ilideno]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperacina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse como en el ejemplo 52, pero a partir de 80 mg de (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (ejemplo 33) en 2,4 cm<sup>3</sup> de dioxano y 0,8 cm<sup>3</sup> de agua, 100 mg de ácido (4-{4-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]piperacina-1-il}fenil)borónico, 280 mg de carbonato de cesio, 15 mg de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) . Se obtienen 110 mg de 4-(4-{3-[(Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ilideno]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il}fenil)piperacina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de polvo cuyas características físicas son las siguientes :
- 40
- 45



Espectro RMN de  $^1\text{H}$  a 400MHz : 0,25 (s ancho, 2H); 0,44 (s ancho, 2H); 1,12 (s ancho, 1H); 1,45 (s, 9H); 3,17 (m, 4H); 3,27 (parcialmente enmascarado, 2H) ; 3,49 (m, 4H); 6,68 (s, 1H); 7,06 (d ancho, J = 7,8 Hz, 2H); 7,17 (s ancho, 1H); 7,64 (d ancho, J = 7,8 Hz, 2H); 8,14 (s, 1H) ; 8,49 (s, 1H); 9,05 (s ancho, 1H); 10,40 (s ancho, 1H); 11,94 (s ancho, 1H).

5 Rf: 0,24 (eluyente diclorometano/acetato de etilo 90/10).

LC-MS-DAD-ELSD: 540(-) = (M-H)(-) ; 542 (+) = (M+H)(+).

#### **Ejemplo 54**

##### **(5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

10 La (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 60 mg de (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 23), 1 cm<sup>3</sup> de etanol y 13 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 31 mg de (5Z)-5-[(5-bencil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 315-318 °C.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 0,28 (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 1,14 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 4,03 (s, 2H) ; 6,56 (s, 1H); de 7,11 a 7,33 (m, 5H); 8,11 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H) ; 8,58 (s, 1H); 10,1 (m extendido, 1H); 11,85 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 372(+)=(M+H)(+); 370(-)=(M-H)(-).

#### **Ejemplo 55**

##### **(5Z)-2-amino-3-[3-(dimetilamino)propil]-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

25 La (5Z)-2-amino-3-[3-(dimetilamino)propil]-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 351 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 1,47 g de 3-dimetilamino-propilamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 150°C bajo irradiación con microondas, y de concentrar en vacío y recoger el resto en cloruro de metileno, la filtración del sólido proporciona 8 mg de (5Z)-2-amino-3-[3-(dimetilamino)propil]-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

30 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,67 (m, 2H); 2,12 (s, 6H); 2,20 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,11 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,33 (s ancho, 2H); 8,24 (m, 2H); 8,59 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 313(+)=(M+H)(+); 311(-)=(M-H)(-).

#### **Ejemplo 56**

##### **(5Z)-2-amino-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

35 La (5Z)-2-amino-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 310 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 310 mg de 3-morfolinpropilamina. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 86 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-morfolin-4-ilpropil)-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

40 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 1,67 (m, 2H); 2,2-2,4 (m, 6H); 3,6 (m, 6H); 6,7 (s, 1H) ; 7,15 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,35 (s ancho, 2H); 8,25 (m, 2H) ; 8,6 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).



HPLC-MS-DAD-ELSD : 355(+)=(M+H)(+).

#### **Ejemplo 57**

##### **(5Z)-2-amino-3-(3-etoxipropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

5 La (5Z)-2-amino-3-(3-etoxipropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 350 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioimidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 350 mg de 3-etoxipropilamina. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 28 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-etoxipropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,67 (m, 2H); 3,3-3,5 (m, 4H); 3,65 (t, J = 7 Hz, 2H); 6,72 (s, 1H); 7,15 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,25 (s ancho, 2H); 8,25 (s ancho, 2H); 8,6 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 314 (+) = (M+H) (+) ; 312 (-) = (M-H) (-).

#### **Ejemplo 58**

15 **(5Z)-2-amino-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-amino-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 366 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioimidazolidin-4-ona (ejemplo 1), 2,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 1,92 g de 3-(1-pirrolidil)propilamina. Después de cincuenta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 58 mg de (5Z)-2-amino-3-(3-pirrolidin-1-ilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,69 (m, 6H); 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,42 (m, 4H); 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,11 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,40 (s ancho, 2H); 8,23 (m, 2H); 8,59 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,0 (m extendido, 1H).

25 HPLC-MS-DAD-ELSD : 339 (+) = (M+H) (+) ; 337 (-) = (M-H) (-).

#### **Ejemplo 59**

##### **(5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

30 La (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 128 mg de (5Z/E)-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-tioimidazolidin-4-ona (ejemplo 24), 3,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 284 mg de 1-ciclopropilmetanamina. Después de treinta minutos a una temperatura de 160 °C bajo irradiación con microondas y de purificar mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con un gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min], se obtienen 34 mg de (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-fenil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un liofilizado amarillo cuyas características son las siguientes :

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,31 (m, 2H); 0,47 (m, 2H); 1,23 (m, 1H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,13 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H) ; 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 8,27 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,67 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,0 (s ancho, 1H).

40 HPLC-MS-DAD-ELSD : 358(+)=(M+H)(+); 356(-)=(M-H)(-).

**Ejemplo 60****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

- 5 A una mezcla de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3) y 122 mg de yoduro de metilo en 7 cm<sup>3</sup> de metanol a 0°C se añaden lentamente 0,86 cm<sup>3</sup> de una disolución molar de sosa. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido formado se filtra y se seca en vacío para obtener 175 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(metilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :
- 10 Punto de fusión : >410 °C
- Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,71 (s, 3H); 7,03 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,31 (s ancho, 1H); de 11,4 a 12,7 (m muy extendido, 2H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 293 (+) /...= (M+H) (+) /...; 291 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

**Ejemplo 61**

- 15 **(5Z)-2-(bencilsulfanil)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-(bencilsulfanil)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 60, pero a partir de 400 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 270 mg de bromuro de bencilo, 14 cm<sup>3</sup> de metanol a 0°C y 1,8 cm<sup>3</sup> de una disolución molar de sosa. Después de dos horas a temperatura ambiente, el sólido formado se filtra para obtener 452 mg de (5Z)-2-(bencilsulfanil)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

- Punto de fusión : 313-315 °C.
- Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 4,63 (s, 2H); 7,10 (s, 1H); de 7,23 a 7,40 (m, 3H); 7,51 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,43 (s, 1H); 9,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H); de 11,6 a 12,7 (m muy extendido, 2H).
- 25 HPLC-MS-DAD-ELSD : 369 (+)/...=(M+H)(+)/... (1 átomo de cloro Cl presente).

**Ejemplo 62****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(propilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

- La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(propilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 60, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 146 mg de yodo-1-propano, 7 cm<sup>3</sup> de metanol a 0°C y 0,86 cm<sup>3</sup> de una disolución molar de sosa. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el sólido formado se filtra para obtener 172 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-(propilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

- Punto de fusión : 316-318 °C.
- 35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,05 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,83 (sext, J = 7,6 Hz, 2H) ; 3,33 (enmascarados, 2H) ; 7,03 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 12,10 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 63****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-((1-metil)etilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-((1-metil)etilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 60, pero a partir de 200 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-tioxoimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 146 mg de yodo-2-propano, 7 cm<sup>3</sup> de metanol a 0°C y 0,86 cm<sup>3</sup> de una disolución molar de sosa. La mezcla se agita a 50°C durante la noche y a 70°C durante un día adicional. El sólido formado se filtra para obtener 90 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-((1-metil)etilsulfanil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 291-293 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 4,13 (m, 1H); 7,03 (s, 1H) ; 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H) ; 9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 12,05 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 64****(5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 131 mg de 2-butil-imidazolidin-4-ona bruta y 135 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 164 mg de (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 288-290 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,13 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 9,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,5 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 303(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 65****(5Z)-2-butil-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-butil-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 87 mg de 2-butil-imidazolidin-4-ona bruta y 90 mg de 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 85 mg de (5Z)-2-butil-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 318-321 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,31 (s, 1H); 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,5 (m extendido, 1H).

SM-EI: 302(+.)=(M)(+.); 260(+)=(M-C3H6)(+).

**Ejemplo 66****(5Z)-2-butil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

a) La (5Z)-2-butil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 0,63 g de 2-butil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, 200 mg de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído y 0,14 cm<sup>3</sup> de piperidina en 10 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de una hora a reflujo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y el sólido amarillo se filtra, se lava con un poco de etanol y se seca en vacío para proporcionar 323 mg de (5Z)-2-butil-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 220-222 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,01 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

5 HPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

b) La 2-butil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

10 Se añade lentamente una disolución 2M de metilamina en THF (12 cm<sup>3</sup>) a una disolución de 1,99 g de N-(1-metoxipentiliden)glicinato de metilo en 20 cm<sup>3</sup> de metanol. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas, y se concentra en vacío para obtener 1,63 g de 2-butil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

c) El N-(1-metoxipentiliden)glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

15 Una suspensión de 2 g de hidrocloreto de pentanimidoato de metilo y 1,67 g de hidrocloreto de metil glicinato en 20 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se agita a 0°C durante cinco horas, y se añaden 1,8 cm<sup>3</sup> de trietilamina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora, se diluye con 10 cm<sup>3</sup> de tampón fosfato pH 7, y se extrae con cloruro de metileno (3x20 cm<sup>3</sup>). Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para obtener 1,99 g de N-(1-metoxipentiliden)glicinato de metilo.

#### **Ejemplo 67**

##### **(5Z)-2-(2-feniletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

20 a) La (5Z)-2-(2-feniletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 1 g de 2-(2-feniletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 244 mg de (5Z)-2-(2-feniletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 270-272 °C.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (m, 2H); 7,31 (m, 4H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,89 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,2 (m extendido, 1H); 12,4 (m muy extendido, 1H) .

HPLC-MS-DAD-ELSD : 317(+)=(M+H)(+); 315(-)=(M-H)(-).

30 b) La 2-(2-feniletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloreto de 3-fenilpropanimidoato de metilo para obtener 2,85 g de 2-(2-feniletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloreto de 3-fenilpropanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 5 cm<sup>3</sup> de 2-fenil-etil carbonitrilo, 1,7 cm<sup>3</sup> de metanol y 4 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen 7,5 g de hidrocloreto de 3-fenilpropanimidoato de metilo en forma de sólido blanco.

#### **Ejemplo 68**

##### **(5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

35 a) La (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 105 mg de 2-(3-metilbutil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 64 mg de (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

40 Punto de fusión : 274 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 1,63 (m, 3H); 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,05 (s ancho, 1H); 12,3 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

5 b) La 2-(3-metilbutil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 3 g de hidrocloreto de 4-metilpentanimidoato de metilo para obtener 2,0 g de 2-(3-metilbutil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

10 c) El hidrocloreto de 4-metilpentanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 12,5 cm<sup>3</sup> de 3-metil-butil carbonitrilo, 4,6 cm<sup>3</sup> de metanol y 5 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen 20,7 g de hidrocloreto de 4-metilpentanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

### **Ejemplo 69**

#### **(5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

15 a) La (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 296 mg de 2-ciclohexil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,13 g de 1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbaldehído para proporcionar 135 mg de (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 322°C.

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,20 a 1,42 (m, 3H); 1,53 (m, 2H); 1,69 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,54 (m parcialmente enmascarado, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,93 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,3 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 364(+)=(M+H)(+); 362(-)=(M-H)(-).

b) La 2-ciclohexil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 704 mg de hidrocloreto de ciclohexanocarboximidoato de metilo para obtener 1,2 g de 2-ciclohexil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

25 c) El hidrocloreto de ciclohexanocarboximidoato de metilo se prepara según Synlett 2001, 11, 1707-1710. Se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 120 min en una disolución de 10 cm<sup>3</sup> de ciclohexano carbonitrilo en 5,4 cm<sup>3</sup> de metanol y 30 cm<sup>3</sup> de heptano, enfriada a 0°C. La mezcla se agita una hora a 0°C y se pone en el congelador. Después de cuarenta y ocho horas, el sólido blanco formado se filtra, se lava con heptano y se seca en vacío para obtener 12,0 g de hidrocloreto de ciclohexanocarboximidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

### **Ejemplo 70**

#### **(5Z)-2-ciclohexil-3-metil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

35 a) La (5Z)-2-ciclohexil-3-metil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 493 mg de 2-ciclohexil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,16 g de 1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-carbaldehído para proporcionar 144 mg de (5Z)-2-ciclohexil-3-metil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 261-262°C.

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,22 a 1,49 (m, 3H); 1,58 (m, 2H); 1,72 (m, 1H); 1,83 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,71 (tt, J = 3,5 y 11,0 Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,30 (s, 1H); 8,30 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,99 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 309(+)=(M+H)(+).

b) La 2-ciclohexil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1 g de N-[ciclohexil(metoxi)metiliden]glicinato de metilo para obtener 1,07 g de 2-ciclohexil-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

5 c) El N-[ciclohexil(metoxi)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1 g de hidrocloreto de ciclohexanocarboximidoato de metilo y 0,71 g de hidrocloreto de metil glicinato para obtener 1,09 g de N-[ciclohexil(metoxi)metiliden]glicinato de metilo.

### **Ejemplo 71**

#### **(5Z)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

10 a) La (5Z)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 690 mg de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 283 mg de (5Z)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 317-319°C.

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,79 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,82 (tt, J = 3,5 y 11,0 Hz, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,94 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,95 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11, 2 (s ancho, 1H); 12,4 (s ancho, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 297(+)=(M+H)(+); 295(-)=(M-H)(-).

20 b) La 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloreto de tetrahydro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo para obtener 3,2 g de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El tetrahydro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 3 g de tetrahidropiran-4-carbonitrilo, 1,2 cm<sup>3</sup> de metanol y 6 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen 4,4 g de hidrocloreto de tetrahydro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

25 d) El tetrahidropiran-4-carbonitrilo puede prepararse de la manera siguiente :

A 3 g de tetrahidropiran-4-carboxamida enfriada en un baño de hielo, se añaden lentamente 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a 80°C durante dos horas, y se concentra en vacío. El resto se recoge con 20 cm<sup>3</sup> de agua y el pH de la disolución se ajusta a pH 7 con potasa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (4x50 cm<sup>3</sup>). Las fases orgánicas juntas se lavan con agua (2x50cm<sup>3</sup>), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para obtener 2,47 g de tetrahidropiran-4-carbonitrilo.

e) La tetrahidropiran-4-carboxamida se prepara según J. Chem. Soc. 1930, 2525-2530.

### **Ejemplo 72**

#### **(5Z)-5-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

35 a) La (5Z)-5-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 748 mg de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-metil-imidazolidin-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 193 mg de (5Z)-5-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

40 Punto de fusión : 283-285°C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,53 a 1,93 (m, 4H); 3,03 (m, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,51 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H) ; 9,01 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,3 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 311(+)=(M+H)(+); 309(-)=(M-H)(-).

5 b) La 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-metilimidazolidin-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 2,55 g de N-[metoxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metiliden]glicinato de metilo para obtener 2,03 g de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-metilimidazolidin-4-ona.

10 c) El N-[metoxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 2 g de hidrocloreuro de tetrahydro-2H-piran-4-carboximidoato de metilo y 1,41 g de hidrocloreuro de metilglicinato para obtener 2,55 g de N-[metoxi(tetrahydro-2H-piran-4-il)metiliden]glicinato de metilo.

### **Ejemplo 73**

#### **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

15 La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 303 mg de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-metilimidazolidin-4-ona bruta (ejemplo 72) y 0,1 g de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 130 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 338 °C.

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 1,75 a 1,97 (m, 4H); 3,06 (m, 1H); 3,17 (s, 3H) ; 3,52 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H) ; 9,48 (s ancho, 1H); 12,65 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 345 (+) /...= (M+H) (+) /...; 343 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

### **Ejemplo 74**

#### **(5Z)-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

25 a) La (5Z)-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 575 mg de 2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 99 mg de (5Z)-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 292-293 °C.

30 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 2,18 (m, 1H); 2,41 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,89 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)=(M+H)(+); 267(-)=(M-H)(-).

35 b) La 2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloreuro de 3-metilbutanimidoato de metilo para obtener 1,5 g de 2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

c) El hidrocloreuro de 3-metilbutanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 3,1 cm<sup>3</sup> de 2-metil-propil carbonitrilo, 1,3 cm<sup>3</sup> de metanol y 4 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen 4,0 g de hidrocloreuro de 3-metilbutanimidoato de metilo en forma de sólido blanco.

40



**Ejemplo 75****(5Z)-3-metil-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

5 a) La (5Z)-3-metil-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 466 mg de 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,17 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 82 mg de (5Z)-3-metil-2-(2-metilpropil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 201 °C.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,07 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 2,27 (m, 1H); 2,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,98 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 283(+)=(M+H)(+); 281(-)=(M-H)(-).

15 b) La 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1,16 g de N-(1-metoxi-3-metilbutiliden)glicinato de metilo para obtener 901 mg de 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El N-(1-metoxi-3-metilbutiliden)glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 959 mg de hidrocloreto de 3-metilbutanimidoato de metilo y 802 mg de hidrocloreto de metil glicinato para obtener 1,18 g de N-(1-metoxi-3-metilbutiliden)glicinato de metilo.

**Ejemplo 76****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

20 La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 420 mg de 3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 75) y 0,2 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 220 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 282 °C.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,11 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 2,33 (m, 1H); 2,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,38 (s, 1H); 9,46 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H); 12,6 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 317 (+) /...= (M+H) (+) /...; 315 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

**Ejemplo 77****(5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

35 a) La (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 354 mg de 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 142 mg de (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 289 °C.

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,29 (m, 2H); 0,55 (m, 2H); 1,14 (m, 1H); 2,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (m, 2H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,5 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,98 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 11,1 (s ancho, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).



HPLC-MS-DAD-ELSD : 267(+)=(M+H)(+); 265(-)=(M-H)(-).

b) La 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloreto de 2-ciclopropiletanimidoato de metilo para obtener 2,5 g de 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

5 c) El hidrocloreto de 2-ciclopropiletanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 10 cm<sup>3</sup> de ciclopropilmetil carbonitrilo, 4,7 cm<sup>3</sup> de metanol y 10 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen 18,2 g de hidrocloreto de 2-ciclopropiletanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 78

#### **(5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

10 La (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 144 mg de 2-(ciclopropilmetil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 77) y 0,1 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 47 mg de (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

15 Punto de fusión : 295-296 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,30 (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,17 (m, 1H); 2,48 (m parcialmente enmascarado, 2H); 7,17 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,42 (s ancho, 1H); 11,15 (s ancho, 1H); 12,5 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 301 (+) /...= (M+H) (+) /...; 299 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

### Ejemplo 79

#### **(5Z)-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

a) La (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 324 mg de 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,2 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 140 mg de (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

25 Punto de fusión : 309-310 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 2,81 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,98 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,15 (m extendido, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 255(+)=(M+H)(+); 253(-)=(M-H)(-).

30 b) La 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 2 g de hidrocloreto de 2-metilpropanimidoato de metilo para obtener 1,5 g de 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta.

35 c) El hidrocloreto de 2-metilpropanimidoato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 10 cm<sup>3</sup> de isopropil carbonitrilo, 5 cm<sup>3</sup> de metanol y 10 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen 17 g de hidrocloreto de 2-metilpropanimidoato de metilo en forma de un sólido blanco.

### Ejemplo 80

#### **(5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

40 La (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 131 mg de 2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 79) y 0,1 g de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 116 mg de (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-

1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 277-280 °C.

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,30 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 2,81 (m, 1H); 7,15 (s, 1H); 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,32 (s, 1H) ; 9,47 (d ancho, J = 2,0 Hz, 1H); 11,15 (s ancho, 1H); 12,55 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 289 (+) /...= (M+H) (+) /...; 287 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

### **Ejemplo 81**

#### **(5Z)-3-metil-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

10 a) La (5Z)-3-metil-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 437 mg de 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta y 0,19 g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 163 mg de (5Z)-3-metil-2-(1-metiletil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 222-224 °C.

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 3,02 (m, 1H); 3,15 (s, 3H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H) ; 9,05 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,4 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269(+)= (M+H)(+); 267(-)= (M-H)(-).

20 b) La 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 1 g de N-(1-metoxi-2-metilpropiliden)glicinato de metilo para obtener 789 mg de 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona.

c) El N-(1-metoxi-2-metilpropiliden)glicinato de metilo puede prepararse como en el ejemplo 66, pero a partir de 870 mg de hidrocloreto de 2-metilpropanimidoato de metilo y 802 mg de hidrocloreto de metil glicinato para obtener 1 g de N-(1-metoxi-2-metilpropiliden)glicinato de metilo.

### **Ejemplo 82**

#### **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

30 La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 13, pero a partir de 350 mg de 3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona bruta (ejemplo 81) y 0,2 g de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído para proporcionar 235 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-(1-metiletil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 282 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,32 (d, J = 7,5 Hz, 6H); 3,04 (m, 1H); 3,15 (s, 3H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 9,55 (s ancho, 1H); 12,6 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 303 (+)/...= (M+H) (+)/...; 301 (-)/...= (M-H) (-) /... (1 Cl presente).

### **Ejemplo 83**

#### **(5Z)-2,3-dimetil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

a) La (5Z)-2,3-dimetil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente :

En un reactor para horno microondas, se mezclan 0,8 cm<sup>3</sup> de una disolución 8M de metilamina en etanol y una suspensión de 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 4 cm<sup>3</sup> de etanol. El reactor se cierra herméticamente y se pone durante trece minutos a 170°C bajo irradiación con microondas. Después de filtrar el sólido, se obtienen 127 mg de (5Z)-2,3-dimetil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,37 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H) ; 8,91 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 241(+)=(M+H)(+); 239(-)=(M-H)(-).

b) La (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona puede prepararse de la manera siguiente :

En un matraz de tres bocas bajo argón, se introducen 1,92 g de N-acetilglicina, y 1,23 g de acetato de sodio en 25 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. El medio de reacción se lleva a 80°C con agitación durante una hora. Se añaden 2 g de 1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carbaldehído y después de dos horas a 140°C, la mezcla de reacción se vuelve a llevar a 25°C y se filtra. El sólido se lava con agua y con etanol antes de secarlo a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 1,68 g de (4Z)-2-metil-4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-1,3-oxazol-5(4H)-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

LC/MS (1) : Tiempo de retención : 3,3 mn ; 270(+)= [MH+].

#### **Ejemplo 84**

##### **(5Z)-2-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 2,2 cm<sup>3</sup> de amoniaco al 40% en etanol y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de dieciocho minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 108 mg de (5Z)-2-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 277-281 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,25 (s, 3H) ; 7,15 (s, 1H); 7,19 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 8,29 (d ancho, J = 5,0 Hz, 1H) 8,35 (s, 1H) ; 8,87 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 225(+)=(M+H)(+); 227(-)=(M-H)(-).

#### **Ejemplo 85**

##### **(5Z)-2-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,98 cm<sup>3</sup> de 2-morfolin-4-iletanamina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de dieciocho minutos a 170°C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 105 mg de (5Z)-2-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 235-240 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : De 2,30 a 2,55 (m parcialmente enmascarado, 9H); 3,55 (m, 9H); 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 7,21 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H) ; 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 10,0 (m muy extendido, 1H).

**Ejemplo 86****(5Z)-3-bencil-2-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-3-bencil-2-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,8 cm<sup>3</sup> de 1-fenilmetanamina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de quince minutos a 170 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 105 mg de (5Z)-3-bencil-2-metil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 274-275 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,28 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 7,20 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,38 (m, 3H) ; 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,92 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,45 (m extendido, 1H).

**Ejemplo 87****(5Z)-2-metil-3-propil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-metil-3-propil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,6 cm<sup>3</sup> de propan-1-amina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de dieciséis minutos a 170 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 73 mg de (5Z)-2-metil-3-propil-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de cristales amarillos cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 206 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,58 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 3,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,19 (m, 1H) ; 7,28 (s, 1H); 8,29 (m, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 8,90 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 12,35 (m extendido, 1H).

HPLC-MS-DAD-ELSD : 269 (+) = (M+H) (+) ; 267(-)=(M-H)(-).

**Ejemplo 88****(5Z)-2-metil-3-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-2-metil-3-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,63 cm<sup>3</sup> de propan-2-amina y 200 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 2 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de treinta y ocho minutos a 170 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, el filtrado se purifica mediante LC-MS preparativa [Columna Xterra RP18 30x100 ; 5µ ; con agua tamponada con 10 mM de hidrógenocarbonato de amonio ajustado a pH 9 con amoniaco / Acetonitrilo con gradiente 70/30 a 0/100 en 8 min]. Se obtienen 39 mg de (5Z)-2-metil-3-(1-metiletil)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-ilmetiliden)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de liofilizado amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 207 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 2,40 (s, 3H); 4,21 (m, 1H); 7,21 (m, 2H); 8,29 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,90 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 89****(5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

a) La (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,14 cm<sup>3</sup> de metilamina al 33% en etanol y 67 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-2-butil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 4 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de

quince minutos a 170 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 26 mg de (5Z)-2-butil-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 295-300 °C.

- 5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,10 (s, 3H); 7,27 (s, 1H); 8,29 (s ancho, 1H); 8,35 (s, 1H); 9,50 (s ancho, 1H); 12,55 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 317 (+) /...= (M+H) (+) /...; 315 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

- 10 b) La (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-butyl-1,3-oxazol-5(4H)-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,32 g de N-pentanoilglicina, 0,25 g de acetato de potasio y 0,3 g de 5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridina-3-carbaldehído en 1 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Después de cuatro horas a 90 °C, la mezcla de reacción se lleva a 25 °C y se diluye con agua. El sólido formado se filtra y se purifica mediante cromatografía en sílice (elución con cloruro de metileno) para obtener 69 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-butyl-1,3-oxazol-5(4H)-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

LC/MS tiempo de retención 5,75 mn; LC-MS-DAD-ELSD: 346(+)= (M+H)(+).

- 15 Durante la purificación anterior, se aíslan así 88 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona.

### **Ejemplo 90**

#### **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2,3-dimetil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

- 20 La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2,3-dimetil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 0,21 cm<sup>3</sup> de metilamina al 33% en etanol y 85 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-metil-1,3-oxazol-5(4H)-ona (véase el ejemplo 89) en 4 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de quince minutos a 170 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 41 mg de (5Z)-2-metil-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3-metil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

- 25 Punto de fusión : 295-300 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 2,37 (s, 3H); 3,11 (s, 3H); 7,29 (s, 1H); 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,41 (s, 1H); 9,20 (s ancho, 1H); 12,6 (m extendido, 1H).

UPLC-MS-DAD-ELSD: 275 (+) /...= (M+H) (+) /...; 274 (-) /...= (M-H) (-) /... (1 átomo de cloro Cl presente).

### **Ejemplo 91**

- 30 **(5Z)-2-[(metil(2-metilpropil)amino)-5-[(5-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

- 35 La (5Z)-2-[(metil(2-metilpropil)amino)-5-[(5-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 240 mg de (5Z)-5-[(5-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 17), 4 cm<sup>3</sup> de etanol y 680 mg de metil-(2-metil)propilamina. Después de veinte minutos a una temperatura de 160 °C y una hora a 180 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 55 mg de (5Z)-2-[(metil(2-metilpropil)amino)-5-[(5-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo marrón cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 287-289 °C.

- 40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 2,05 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 3,10 (s, 3H); 3,30 (m, enmascarados, 2H) ; 6,58 (s, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,13 (s ancho, 1H); 8,49 (s ancho, 1H); 11,00 (s ancho, 1H); 11,80 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 92****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

5 a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 2,7 cm<sup>3</sup> de amoniaco 2M en etanol y 96 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en 4 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de cuatro horas a 170 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 30 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 250 °C.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 7,36 (s, 1H) ; 7,61 (m, 2H) ; 8,16 (m, 2H); 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,43 (s, 1H); 11,93 (s ancho, 1H); 12,68 (s ancho, 1H).

15 b) La (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-ona puede prepararse como en el ejemplo 83, pero a partir de 208 g de ácido hipúrico, de 98 mg de acetato de potasio y 0,2 g de 5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridina-3-carbaldehído en 5 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Después de 4 horas a 100 °C, la mezcla de reacción se lleva a 25 °C y se diluye con agua. El sólido se filtra para obtener 222 mg de (4Z)-4-[(1-acetil-5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-fenil-1,3-oxazol-5(4H)-ona en forma de un polvo naranja cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 242 °C.

**Ejemplo 93****(5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

20 La (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-tioimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 435 mg de N-metil-1-fenilmetanamina. Después de noventa minutos a una temperatura de 180 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 39 mg de (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 310 °C.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,05 (s, 3H); 4,73 (br s, 2H) ; 6,66 (s, 1H); 7,20-7,47 (m, 5H); 8,21 (s, 2H); 9,06 (s, 1H); 11,22 (br s, 1H) ; 12,17 (b s, 1H).

30 Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD: 364(-)=(M-H)(-) ; 366 (+) = (M+H)(+).

**Ejemplo 94****(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-[(furan-2-ilmetil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

35 La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-[(furan-2-ilmetil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-tioimidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 399 mg de 1-furan-2-il-N-metilmetanamina. Después de una hora a una temperatura de 180 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 49 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)metiliden]-2-[(furan-2-ilmetil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo pardo cuyas características son las siguientes :

40 Punto de fusión : 315 °C.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,07 (s, 3H); 4,71 (b s, 2H); 6,44 (s, 2H); 6,67 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 8,23 (s, 2H); 9,09 (b s, 1H); 11,11 (b s, 1H), 12,15 (b s, 1H). Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD: 354(-)=(M-H)(-); 356(+)=(M+H)(+).

#### **Ejemplo 95**

##### 5 **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 320 mg de 2-metoxi-N-metiletanamina. Después de quince minutos bajo irradiación con microondas a cada una de las temperaturas 160, 165, 170, 175 y 180 °C, y de filtrar el sólido, se obtienen 50 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 281 °C.

15 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,13 (b s, 3H) ; 3,28-3,30 (m, 2H); 3,58 (b s, 3H) ; 3,65 (b s, 2H) ; 6,61 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 8,22 (d, J = 2 Hz, 1H); 9,10 (b s, 1H); 11,07 (b s, 1H); 12,18 (b s, 1H).

Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD: 332(-)=(M-H)(-); 334 (+) = (M+H) (+).

#### **Ejemplo 96**

##### 20 **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 7, pero a partir de 100 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-tioximidazolidin-4-ona (ejemplo 3), 1,5 cm<sup>3</sup> de etanol y 439 mg de N-metil-1-piridin-2-ilmetanamina. Después de dos horas a una temperatura de 180 °C bajo irradiación con microondas y de filtrar el sólido, se obtienen 18 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 350 °C.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 3,07 (s, 3H); 4,78 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 7,40 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,11-8,27 (m, 2H); 8,51 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,05 (b s, 1H) ; 11,25 (b s, 1H) ;12,20 (b s, 1H).

30 Espectro de masas: UPLC-MS-DAD-ELSD: 365(-)=(M-H)(-); 367 (+) = (M+H)(+).

#### **Ejemplo 97**

##### **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 42 mg de 5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridina-3-carbaldehído en 4 cm<sup>3</sup> de etanol, 59 mg de 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y 0,023 cm<sup>3</sup> de piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 60 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il]metiliden]-2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 287 °C.

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 6,96-7,77 (m, 11H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 12,5 (m extendido, 1H).



Espectro de masas:  $m/z = 414 (M^+)$

5 b) La 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente : a 0,2 g de N-  
 [(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo en disolución en 5 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se añaden a una temperatura  
 cercana a 20°C, 0,1 g de fenol y 7 mg de carbonato de potasio. Después de 24 horas de agitación a una  
 10 temperatura cercana a 55°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida para  
 proporcionar un resto que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho SVL D26 Merck SI60 25 g,  
 15-40µM, caudal 20ml/min, vf 4,3 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 3 en volúmenes)].  
 Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en 5  
 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida para proporcionar 68 mg de 2-fenoxi-3-  
 20 fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, en forma de un sólido amarillo claro cuyo espectro de masas es el  
 siguiente :  $m/z = 252 (M^+)$ .

15 c) El N-[(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 3,17 g de N-  
 (fenilcarbamoil)glicinato de metilo en suspensión en 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano, se añaden a una  
 temperatura cercana a 0°C, bajo atmósfera de argón, 9,64 g de dibromo-trifenilfosfina y 6,35 cm<sup>3</sup> de  
 20 trietilamina. Se deja que la temperatura vuelva lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 horas  
 de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se lava sucesivamente con 50 cm<sup>3</sup>  
 de agua y 50 cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de potasio, se seca sobre  
 sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar  
 9,5 g de un sólido pardo que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho EVP D57 Merck SI60 200  
 25 g, 40-63µM, caudal 30ml/min, vf 17,5 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 7 en volúmenes)].  
 Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 1,47 g de N-  
 [(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo, en forma de un aceite amarillo claro cuyo espectro de masas es el  
 siguiente :  $m/z = 190 (M^+)$ .

25 d) El N-(fenilcarbamoil)glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 2,51 g de  
 hidrocloreuro de glicinato de metilo en suspensión en 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano, se añaden a una  
 temperatura cercana a 20°C, bajo atmósfera de argón, 2,39 cm<sup>3</sup> de isocianatobenceno y 3,34 cm<sup>3</sup> de  
 30 trietilamina. Después de 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, la mezcla de reacción se  
 lava con 50 cm<sup>3</sup> de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Las fases  
 orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad  
 bajo presión reducida para proporcionar un resto que se lava sucesivamente 5 veces con 50 cm<sup>3</sup> de éter de  
 35 petróleo y 3 veces con 100 cm<sup>3</sup> de una mezcla [éter de petróleo / éter diisopropílico (1 / 1 en volúmenes)].  
 Después de secar bajo presión reducida a una temperatura cercana a 20°C, se obtienen 3,17 g de N-  
 (fenilcarbamoil)glicinato de metilo, en forma de un sólido blanco cuyo espectro de masas es el siguiente :  
 $m/z = 208 (M^+)$

### 35 **Ejemplo 98**

#### **(5Z)-5-[1-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metiliden]-2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

40 a) La (5Z)-5-[1-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metiliden]-2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-  
 ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 34 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-  
 45 carbaldehído en 4 cm<sup>3</sup> de etanol, 36 mg de 2-fenoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y 0,02 cm<sup>3</sup> de  
 piperidina. Después de cinco horas de reflujo, se obtienen 43 mg de (5Z)-5-[1-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-  
 b]piridin-3-il)metiliden]-2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un sólido amarillo claro  
 cuyas características son las siguientes :

Punto de fusión : 227,5°C.

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz : 4,18 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,52 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 8,31 (s  
 ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (s ancho, 1H), 12,55 (m extendido, 1H).

Espectro de masas:  $m/z = 352 (M^+)$

b) La 2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente : a 0,2 g de  
 N-[(fenilimino)metiliden]glicinato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 97) en disolución en



5  $5 \text{ cm}^3$  de metanol, se añaden a una temperatura cercana a  $20^\circ\text{C}$ , 9 mg de carbonato de potasio. Después de seis horas treinta minutos de agitación a una temperatura cercana a  $55^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar un resto que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40 $\mu\text{M}$ , caudal 20ml/min, vf 4,3 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 1 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en  $5 \text{ cm}^3$  de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 41 mg de 2-metoxi-3-fenil-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, en forma de un sólido amarillo claro cuyo espectro de masas es el siguiente :  $m/z = 190 (M^+)$

### **Ejemplo 99**

#### 10 **(5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona**

15 a) La (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse como en el ejemplo 1, pero a partir de 74 mg de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbaldehído en  $7 \text{ cm}^3$  de etanol, 70 mg de 3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona y  $0,038 \text{ cm}^3$  de piperidina. Después de seis horas de reflujo, se obtienen 48 mg de (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metiliden]-3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz : 3,21 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,33-7,62 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,45 (m extendido, 1H)

Espectro de masas:  $m/z = 352 (M^+)$

20 b) La 3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona puede prepararse de la manera siguiente : a 0,151 g de N-[(metilimino)metiliden]glicinato de metilo en disolución en  $5 \text{ cm}^3$  de acetonitrilo, se añaden a una temperatura cercana a  $20^\circ\text{C}$ , 0,1 g de fenol y 12 mg de carbonato de potasio. Después de 6,5 horas de agitación a una temperatura cercana a  $55^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar un resto que se purifica mediante cromatografía flash en cartucho SVL D26 Merck SI60 25 g, 15-40 $\mu\text{M}$ , caudal 20ml/min, vf 4,3 ml [eluyente : acetato de etilo / ciclohexano (1 / 1 en volúmenes)]. Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto amarillo que se agita en  $5 \text{ cm}^3$  de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 149 mg de 3-metil-2-fenoxi-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona, en forma de un sólido blanco cuyo espectro de masas es el siguiente :  $m/z = 190 (M^+)$ .

30 c) El N-[(metilimino)metiliden]glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 1,37 g de N-(metilcarbamoil)glicinato de metilo en suspensión en  $50 \text{ cm}^3$  de diclorometano, se añaden a una temperatura cercana a  $0^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón, 5,42 g de dibromo-trifenilfosfina y  $3,6 \text{ cm}^3$  (25,66 mmoles) de trietilamina. Se deja que la temperatura vuelva lentamente a temperatura ambiente. Después de 24 horas de agitación a una temperatura cercana a  $20^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se filtra varias veces sobre vidrio sinterizado N $^\circ$ 4. El filtrado se recoge 4 veces con  $25 \text{ cm}^3$  de éter de petróleo y se filtra cada vez para eliminar el máximo de óxido de trifenilfosfina. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 0,74 g de un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía en 74 g de óxido de alúmina (Fluka tipo 507c neutro) activado con  $4,4 \text{ cm}^3$  (6%) de agua, Patm, vf 20 ml (eluyente : diclorometano). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,48 g de N-[(metilimino)metiliden]glicinato de metilo, en forma de un aceite amarillo claro cuyo espectro de masas es el siguiente :  $m/z = 142 (M^+)$ .

45 d) El N-(metilcarbamoil)glicinato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a 1,0 g de N-(oxometiliden)glicinato de metilo en disolución en  $8 \text{ cm}^3$  de tetrahidrofurano, se añaden a una temperatura cercana a  $20^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de argón,  $3,9 \text{ cm}^3$  de una disolución 2M de metil amina en tetrahidrofurano. Después de 4 horas de agitación a una temperatura cercana a  $20^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se filtra sobre vidrio sinterizado N $^\circ$ 4 y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar un resto blanco que se agita 3 veces con  $25 \text{ cm}^3$  de éter de petróleo, se filtra y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 1,37 g de N-(metilcarbamoil)glicinato de metilo, en forma de un sólido blanco cuyo espectro de masas es el siguiente :  $m/z = 160 (M^+)$

**Ejemplo 100: Composición farmacéutica**

Se prepararon comprimidos que respondían a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 1	0,2 g
Excipiente para un comprimido terminado de	1 g

(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

**Ejemplo 101: Composición farmacéutica**

5 Se prepararon comprimidos que respondían a la fórmula siguiente:

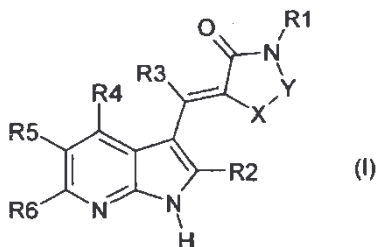
Producto del ejemplo 10	0,2 g
Excipiente para un comprimido terminado de	1 g

(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 1 y 10 se toman como ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con los demás productos de los ejemplos de la presente solicitud.

## REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I) :



en la que:

- 5 X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R  
o N=C-OR ;
- R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;
- R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 ;
- 10 R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;
- R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;
- R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;
- 15 R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente ;
- R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi ;
- R7 y R8 son tales que :
- 20 bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;
- y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;
- 25 bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;
- estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHCO2R11, NHCONR9R10, NHCO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, haloalquiltio, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo, arilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;
- 30

R9 y R10 son tales que :

bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi ;

5 y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

10 bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R12, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

15 R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo ;

20 R13 representa un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi, estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo ;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 12 átomos de carbono ;

entendiéndose que están excluidos los productos de fórmula (I) en los que se cumplen todas las condiciones siguientes :

25 - R2 representa hidrógeno ;  
 - R3 representa hidrógeno o alquilo ;  
 - X-Y representa N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, N=C-SR o N=CR en los que X representa N e Y representa =C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, =C-SR o =CR y con R que representa arilo o heteroarilo  
 - R1 representa H o alk ;

30 - y R4, R5 y R6 son tales que dos de ellos representan H y el otro representa hidrógeno, NH<sub>2</sub> o NHalk,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**2.** Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

35 R1 representa el átomo de hidrógeno, o un radical alquilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

y R5 representa, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CF<sub>3</sub> o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,

40 estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

teniendo los demás radicales sustituyentes R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**3. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :**

R2 representa el átomo de hidrógeno ;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CF3 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones ;

teniendo los demás radicales sustituyentes R1,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**4. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :**

R3 representa el átomo de hidrógeno;

y R5 representa un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, CONR7R8, o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones ;

teniendo los demás radicales R2,R3,R4,R6 y X-Y los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**5. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :**

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 tales como se han definido en la reivindicación 1 como se ha indicado en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones con la excepción de arilo y heteroarilo;

teniendo los demás sustituyentes R2, R3, R4, R5 y R6 los valores definidos en la reivindicación 1 o en una cualquiera de las demás reivindicaciones ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

6. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8; N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

R1 representa el átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales sustituidos opcionalmente;

5 R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 ;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo o alcoxi;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical ciano, CF3 o alquilo;

10 R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, ciano, NR7R8, CONR7R8, NR11COR12 o un radical cicloalquilo, alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, estando todos estos últimos radicales sustituidos opcionalmente ;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical NR7R8, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

15 bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi ;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno o un radical cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o fenilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

20 bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico formado por 3 a 7 eslabones que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos más elegido(s) entre O, S o N, estando N sustituido opcionalmente con R11, estando este radical cíclico sustituido opcionalmente;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y arilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos  
 25 opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, ciano, nitro, CF3, NR9R10, NHCOR11, NHSO2R13, COOH, COOalk, CONR9R10, SO2NR9R10, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk),  
 30 N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

R9 y R10 son tales que :

bien R9 y R10 idénticos o diferentes son tales que uno de R9 y R10 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R9 y R10 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los  
 35 átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi ;

bien R9 y R10 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo, azepinilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo o fenilo sustituido a su vez  
 opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilos, hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

40 R11 y R12, idénticos o diferentes representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo;

R13 representa un radical alquilo o fenilo;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente ;

R representa el átomo de hidrógeno ; un radical cicloalquilo; un radical alquilo ; heterocicloalquilo; fenilo ; o heteroarilo ; estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo ;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R5 representa el átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno; el radical hidroxilo ; ciano; NR7R8 ; alquilo; alcoxi; heterocicloalquilo; fenilo; o heteroarilo ; estando estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente ;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH2, NHalk, N(alk)2, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituidos opcionalmente ;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico elegido entre los radicales azetidilo ; piperidilo; azepanilo ; morfolinilo; tiomorfolinilo ; pirrolidinilo; imidazolidinilo ; piperazinilo sustituido opcionalmente sobre su segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente ; y homopiperazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ;

estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NH(alk), N(alk)2, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF3, alcoxi, OCF3 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo ; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAIk, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

8. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que :

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8, N=C-SR, N=C-R o N=COR ;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo o fenilo sustituidos opcionalmente ;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 ;

5 R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

R3 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo o un radical alquilo ;

R4 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

10 R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical hidroxilo, un radical NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, NR7R8, NHfenilo, NH(fenilalk) o un radical alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, fenilo o heteroarilo, estando estos últimos radicales así como el resto fenilo de NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente ;

R6 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alquilo o alcoxi ;

R7 y R8 son tales que :

15 bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, o un radical alquilo o cicloalquilo, sustituido opcionalmente ;

20 bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 4 a 6 eslabones elegidos entre azetidilo ; piperidilo; morfolinilo; tiomorfolinilo ; pirrolidinilo; imidazolidinilo ; piperazinilo; y homopiperazinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ;

25 estando así todos los radicales alquilo, alcoxi, heteroarilo y fenilo, así como el radical cíclico que pueden formar R7 y R8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, indicados como sustituidos opcionalmente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alk), N(alk)<sub>2</sub>, NHfenilo, NH(fenilalk), alquilo, CF<sub>3</sub>, alcoxi, OCF<sub>3</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo ; estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo, así como el resto fenilo de los radicales NHfenilo y NH(fenilalk), sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(Alk)<sub>2</sub>, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

30 siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

35 9. Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que X-Y, R2, R3, R4 y R6 tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente;

R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical hidroxilo, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub> o un radical alquilo, alcoxi o fenilo, sustituidos opcionalmente ;

40 estando el radical alquilo que puede representar R1 o el radical alquilo, alcoxi o fenilo que puede representar R5, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre



los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NHalk, N(alk)2, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo, estando estos últimos radicales heteroarilo y fenilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAik, N(Alk)2, alquilo, hidroxialquilo y alcoxi;

5 R7 y R8 son tales que :

bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

10 y el otro de R7 y R8 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, NH2, NHalk, N(alk)2, NH(fenilo), NH(fenilalk), alcoxi, OCF3, cicloalquilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazinilo, piperidilo, morfolinilo y fenilo, estando todos estos últimos radicales cíclicos, así como el resto fenilo del radical fenilalquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAik, N(alk)2, alcoxi, alquilo e hidroxialquilo;

15 bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical elegido preferentemente entre los radicales piperidilo, morfolinilo, y los radicales pirrolidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales alquilo y fenilo, sustituidos a su vez opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH2, NHAik, N(Alk)2, alcoxi y cicloalquilo;

20 siendo todos los radicales alquilo (alk) y alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

25 **10.** Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en la que

X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R ;

30 Siendo elegidos R7, R8 y R entre todos los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones para R7, R8 y R y siendo elegidos los otros sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5 y R6 de dichos productos de fórmula (I) entre todos los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones respectivamente para R1, R2, R3, R4, R5 y R6.

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**11.** Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones, en la que

35 X-Y representa NH-C(S), N=C-NR7R8 o N=C-R;

R1 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales N(alk)2 y alcoxi ;

R idéntico o diferente de R1 se elige entre los valores de R1 ;

R2 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

40 R3 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

R4 representa el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 R5 representa el átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alquilo, alcoxi o fenilo, estando el radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical alcoxi, N(alk)<sub>2</sub> o heterocicloalquilo y estando el radical fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NHalk, N(alk)<sub>2</sub>, alquilo y alcoxi ;

R6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo ;

y R7 y R8 son tales que :

10 bien R7 y R8 idénticos o diferentes son tales que uno de R7 y R8 representa el átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y el otro de R7 y R8 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical cicloalquilo;

bien R7 y R8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo, morfolino, piperidilo o piperazinilo sustituido opcionalmente con un radical alquilo ;

15 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**12.** Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que

X-Y representa NH-C(S) o N=C-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R1 y R2 idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

20 R3 representa el átomo de hidrógeno;

R4, R5 y R6, idénticos o diferentes, representan el átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R7 y R8 representan los valores definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4;

siendo todos los radicales alquilo (alk) anteriores lineales o ramificados y comprendiendo como máximo 6 átomos de carbono ;

25 estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas tautómeras e isómeras (racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras) posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

**13.** Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las demás reivindicaciones que responden a los nombres siguientes :

30 - (5Z)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-tioxoimidazolidin-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

35 - (5Z)-5-[(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metileno]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3-metil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

## ES 2 370 049 T3

- (5Z)-2-butyl-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 5Z-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-2-piperidin-1-il-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 5 - (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-2-[metil(2-metilpropil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-2-[(ciclopropilmetil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 10 - (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-azepan-1-il-5-[(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 3-[(Z)-{2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-oxo-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ilideno}metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo
- 15 - (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[(ciclopropilmetil)amino]-5-[(5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-2-(metilsulfanilo)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 20 - (5Z)-2-butyl-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(3-metilbutil)-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilideno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-ciclohexil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilideno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 25 - (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3-metil-2-(2-metilpropil)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(ciclopropilmetil)-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilideno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-(1-metiletil)-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetilideno)-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- (5Z)-2-[bencil(metil)amino]-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona
- 30 - (5Z)-5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metilideno]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-3,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 35 **14.** Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

**15.** Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se han definido en la reivindicación 13, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

5 **16.** Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15 o una sal aceptable farmacéuticamente de este producto y un soporte aceptable farmacéuticamente.

10 **17.** Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida entre el grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

15 **18.** Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida entre el grupo siguiente: trastornos de la proliferación de células mesangiales, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

**19.** Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres.

**20.** Utilización según la reivindicación 19 destinada al tratamiento de tumores sólidos.

20 **21.** Utilización según la reivindicación 19 ó 20 destinada al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

**22.** Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 destinada al tratamiento de cánceres de mama, estómago, ovarios, colon, pulmón, cerebro, laringe, sistema linfático, tracto genito-urinario incluyendo vejiga y próstata, cánceres de hueso y de páncreas..

25 **23.** Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 destinada al tratamiento de cánceres de mama, colon o pulmón.

**24.** Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

**25.** Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres solo o en asociación.