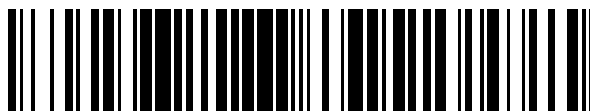


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 330**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05797231 .7**
96 Fecha de presentación: **02.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1786812**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Piridin-metilen-azolidinonas y su uso como inhibidores de fosfoinosítidos**

30 Prioridad:
03.09.2004 US 607374 P
03.09.2004 EP 04104259

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

73 Titular/es:
MERCK SERONO SA
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH

72 Inventor/es:
RUECKLE, Thomas;
QUATTROPANI, Anna;
POMEL, Vincent;
DORBAIS, Jérôme;
COVINI, David y
BISCHOFF, Alexander

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 377 330 T3

DESCRIPCIÓN

Piridin-metilen-azolidinonas y su uso como inhibidores de fosfoinosítidos.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I) para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, movilidad espermática, rechazo de injerto o lesiones pulmonares. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de piridin-metilen-azolidinona para la modulación, en particular la inhibición de la actividad o función de las fosfoinosítido-3-quinasas, PI3K.

10 **Antecedentes de la invención**

Las fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K) tienen una función de señalización crítica en la proliferación celular, supervivencia celular, vascularización, tráfico de membranas, transporte de glucosa, crecimiento neurítico, ondulamiento de la membrana, producción de superóxidos, reorganización de actina y quimiotaxis (Cantley, 2000, *Science*, 296, 1655-1657 y Vanhaesebroeck et al., 2001, *Annu. Rev. Biochem.* 70, 535-602).

- 15 El término PI3K se da a una familia de lípido quinasas que, en mamíferos, consiste en ocho PI3K identificadas que se dividen en 3 subfamilias de acuerdo con su estructura y su especificidad de sustrato.

El grupo de clase I de PI3K consiste en 2 subgrupos, clase IA y clase IB.

- 20 La clase IA consiste en un unidad reguladora de 85 kDa (responsable de las interacciones proteína-proteína a través de la interacción del dominio de homología 2 Src (SH2) con restos de fosfotirosina de otras proteínas) y una subunidad catalítica de 110 kDa. Para esta clase existen 3 formas catalíticas (p100 α , p110 β y p110 δ) y 5 isoformas reguladoras (p85 α , p85 β , p55 γ , p55 α y p50 α).

La clase IB es estimulada por subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G de proteínas G heterodímeras. El único miembro caracterizado de la clase IB es PI3K γ (subunidad catalítica p110 γ complejada con una proteína reguladora de 101 kDa, p101).

- 25 La clase II de PI3K comprende las isoformas α , β y γ , que tienen aproximadamente 170 kDa y se caracterizan por la presencia de un dominio C2 C-terminal.

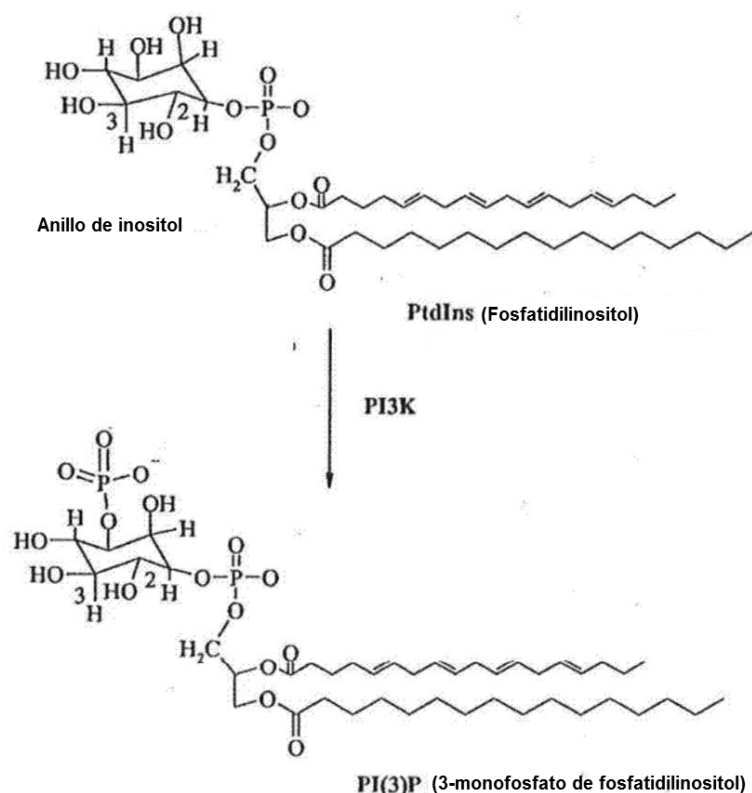
La clase III de PI3K incluye las 3-quinasas específicas de fosfatidilinositol.

- 30 Las isoformas evolutivamente conservadas p110 α y β se expresan de forma ubicua, mientras que las δ y γ se expresan más específicamente en el sistema celular hematopoyético, células musculares lisas, miocitos y células endoteliales (Vanhaesebroeck et al., 1997, *Trends Biochem. Sci.*, 22(7), 267-72). Su expresión también puede ser regulada de una forma inducible dependiendo del tipo de célula, tejido y estímulos, así como el contexto de la enfermedad.

- 35 Las PI3K son enzimas implicadas en la señalización de fosfolípidos y son activadas en respuesta a una variedad de señales extracelulares tales como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citoquinas, virus y neurotransmisores y también por la regulación cruzada intracelular por otras moléculas de señalización (interacción, en la que la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K por sucesos de señalización intracelular), tales como GTPasas pequeñas, quinasas o fosfatasas, por ejemplo.

- 40 El fosfatidilinositol (PtdIns) es la unidad estructural básica para los lípidos de inositol intracelulares en células eucariotas, que consiste en D-mio-inositol-1-fosfato (Ins1P) unido por su grupo fosfato a diacilglicerol. El grupo de cabeza inositol del PtdIns tiene 5 grupos hidroxilo libres y se encuentra que 3 de ellos están fosforilados en las células en diferentes combinaciones. El PtdIns y sus derivados fosforilados se denominan de forma colectiva fosfolípidos de inositol o fosfoinosítidos (PI). Se han documentado 8 especies de PI en células eucariotas (Vanhaesebroeck et al., 2001, véase antes). Los PI residen todos en membranas y son sustratos para quinasas, fosfatasas y lipasas.

- 45 In vitro, las PI3K fosforilan el grupo 3-hidroxilo del anillo de inositol en 3 sustratos diferentes: fosfatidilinositol (PtdIns), 4-fosfato de fosfatidilinositol (PI(4)P) y 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PI(4,5)P₂), respectivamente, generando 3 productos lipídicos, en concreto el 3-monofosfato de fosfatidilinositol (PI(3)P), 3,4-bifosfato de fosfatidilinositol (PI(3,4)P₂) y 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PI(3,4,5)P₃) (véase el esquema A, a continuación).



Esquema A

El sustrato preferido para la clase I de PI3K es el PI(4,5)P₂, la clase II de PIK tiene una preferencia fuerte por al PtdIns como sustrato frente a PI(4) y PI(4,5)P₂. La clase III de PI3K solo puede usar PtdIns como sustrato in vivo y es probable que sea responsable de la generación de la mayoría del PI(3)P en células eucariotas (Vanhaesebroeck et al., 2001, véase antes).

La ruta de señalización intracelular de fosfoinosítidos empieza con la unión de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptores, transactivación por receptor heterólogo (p. ej., receptor de tirosina quinasa)) a un receptor transmembranario acoplado a proteína G integrado en la membrana plasmática que da como resultado la activación de las PI3K.

Una vez activadas, las PI3K convierten el fosfolípido de membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃ que a su vez se puede convertir en otra forma 3'-fosforilada de fosfoinosítidos por fosfoinosítido fosfatasa específicas de 5', así la actividad enzimática de la PI3K da como resultado directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítidos que funcionan como segundos mensajeros en la transducción intracelular de señales (Leslie et al., 2001, *Chem. Rev.* 101(8) 2365-80; Katso et al., 2001, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1, 615-75 y Toker et al., 2002, *Cell Mol. Life Sci.* 59(5) 761-79).

La función como segundos mensajeros de los productos fosforilados de PtdIns está implicada en una variedad de rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenación citoesquelética, cambios de la forma celular, tráfico vesicular y ruta metabólica (Stein, 2000, *Mol. Med. Today* 6(9) 347-57). La quimiotaxis, el movimiento dirigido de las células hacia un gradiente de concentración de atractores químicos, llamados también quimioquinas, está implicada en muchas enfermedades importantes tales como la inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y curación de heridas (Wyman et al., 2000, *Immunol Today* 21(6) 260-4; Hirsch et al., 2000, *Science* 287(5455) 1049-53; Hirsch et al., 2001, *FASEB J.* 15(11) 2019-21 y Gerard et al., 2001, *Nat Immunol.* 2(2) 108-15).

Por lo tanto, se cree que la activación de la PI3-quinasa está implicada en una variedad de respuestas celulares incluyendo el crecimiento celular, diferenciación y apoptosis (Parker et al., 1995, *Current Biology*, 5, 577-99; Yao et al., 1995, *Science*, 267, 2003-05).

Estudios bioquímicos recientes pusieron de manifiesto que la clase I de PI3K (p. ej., isoforma PI3K γ de clase IB) son enzimas quinasas de especificidad doble, es decir, presentan tanto actividad de lípido quinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad de proteína quinasa, ya que son capaces de inducir la fosforilación de otras proteínas como sustratos, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular.

Parece que las PI3K están implicadas en una serie de aspectos de la activación de leucocitos. Se ha mostrado que una actividad de PI3-quinasa asociada a p85 se asocia físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de linfocitos T en respuesta a antígeno (Pages et al., 1994, *Nature*, 369, 327-29). Estos efectos están conectados con aumentos en la transcripción de una serie de genes incluyendo la interleuquina-2 (IL-2), un factor de crecimiento de linfocitos T importante (Fraser et al., 1991, *Science*, 251, 313-16). La mutación de CD28 de modo que ya no puede interactuar con la PI3-quinasa, conduce a un fallo para iniciar la producción de IL-2, sugiriendo una función crítica para la PI3-quinasa en la activación de linfocitos T.

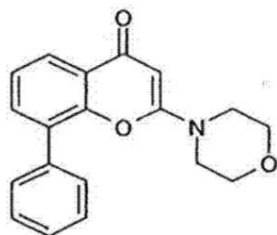
Los procesos celulares en los que las PI3K tienen una función esencial incluyen la supresión de apoptosis, reorganización del esqueleto de actina, crecimiento de miocitos cardíacos, estimulación de la glucógeno sintasa por insulina, cebado de neutrófilos mediado por $\text{TNF}\alpha$ y generación de superóxidos, y migración de leucocitos y adhesión a células endoteliales.

La PI3K γ se ha identificado como un mediador de la regulación dependiente de G beta-gamma de la actividad de JNK en la que G beta-gamma son subunidades de las proteínas G heterotrímeras (Lopez-Illasaca et al., 1998, *J. Biol. Chem.* 273(5) 2505-8).

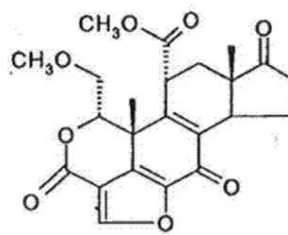
Recientemente, se ha descrito que la PI3K γ transmite señales inflamatorias a través de diferentes receptores acoplados a G(i) (Laffargue et al., 2002, *Immunity* 16(3) 441-51) y es central para la función de las células cebadas, estímulos en el contexto de leucocitos, y la inmunología, e incluye citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas, por ejemplo, (Lawlor et al., 2001, *J. Cell. Sci.*, 114 (Pt 16) 2903-1 y Stephens et al., 2002, *Curr. Opin Cell Biol.* 14(2), 203-13).

Los inhibidores específicos contra miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima.

Dos compuestos, LY294002 y la wortmanina (véase en lo sucesivo), se han usado ampliamente como inhibidores de la PI3-quinasa. Estos compuestos no son inhibidores específicos de la PI3K, ya que no distinguen entre los 4 miembros de la clase I de PI3-quinasas.



LY 294002



Wortmanina

Los valores de CI_{50} de la wortmanina contra cada una de las diferentes PI3-quinasas de clase I están en el intervalo de 1-10 nM y los valores de CI_{50} de LY294002 contra cada una de estas PI3-quinasas son aproximadamente 15-20 μM (Fruman et al., 1998, *Ann. Rev. Biochem.*, 67, 481-507), también 5-10 mM en la proteína quinasa CK2 y algo de actividad inhibidora en fosfolipasas.

La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad de la PI3K mediante la unión covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad de PI3K por la wortmanina elimina la posterior respuesta celular al factor extracelular (Thelen et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 4960-64). Los experimentos con wortmanina muestran que la actividad de PI3K en células de linaje hematopoyético, en particular neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas respuestas inmunitarias no memorizadas con inflamación aguda y crónica.

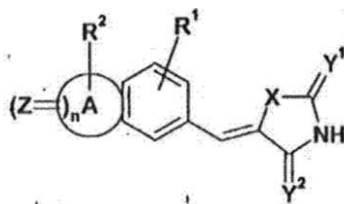
Basándose en estudios usando la wortmanina, hay pruebas de que la función de la PI3-quinasa también es necesaria para algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores acoplados a proteína G (Thelen et al., 1994). Además, se ha mostrado que la wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxidos. Sin embargo, en cuanto que estos compuestos no distinguen entre las diferentes isoformas de PI3K, sigue sin estar claro que isoforma o isoformas particulares de PI3K están implicadas en estos fenómenos.

Algunos resultados han indicado que los inhibidores de PI3K, por ejemplo, LY294002, pueden aumentar la actividad antitumoral in vivo de determinados agentes citotóxicos (p. ej., paclitaxel) (Grant, 2003, *J. Drugs*, 6(10), 946-948).

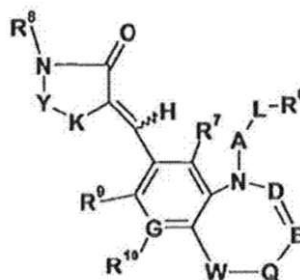
Recientemente, se han desarrollado derivados de tiazolidina como inhibidores de PI3K (documentos WO 2004/007491; WO 2004/056820; WO 2004/052373).

El documento WO 2004/007491 describe derivados de azolidinadiona-vinilo fusionados con benceno de la siguiente

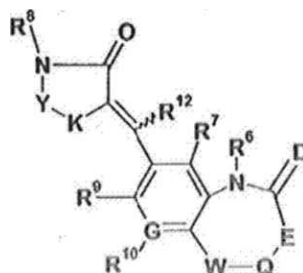
estructura:



El documento WO 2004/056820 describe derivados de benzoxazina de la siguiente estructura:



5 El documento WO 2004/052373 describe derivados de benzoxazin-3-onas de la siguiente estructura:



La gran importancia de la ruta de las PI3K en algunas enfermedades ampliamente extendidas refuerza la necesidad de desarrollar inhibidores, incluyendo inhibidores selectivos de las PIK.

Resumen de la invención

10 Un objeto de la invención es proporcionar sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con las fosfoinosítido-3-quinasas, PI3K.

También es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

15 También es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

También es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos.

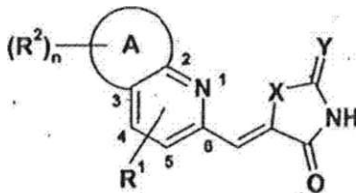
20 También es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado de infecciones bacterianas y víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

En particular es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos químicos que puedan modular, en especial inhibir la actividad o función de las fosfoinosítido-3-quinasas PI3K en patologías en mamíferos, en especial en seres humanos.

25 Además, es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y/o enfermedades mediadas seleccionadas de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

Además, es un objeto de la presente invención describir un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

- 5 En un primer aspecto, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I):



en la que A, R¹, R², X, Y y n son como se definen en la descripción detallada más adelante.

En un segundo aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para usar como un medicamento.

- 10 En un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas y otros trastornos y trastornos asociados con las fosfoinosítido-3-quinasas PI3K que comprenden PI3K α y γ .

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente para el mismo farmacéuticamente aceptable.

- 20 En un quinto aspecto, la invención describe un método para tratar a un paciente que padece un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas y otras enfermedades y trastornos asociados con las fosfoinosítido-3-quinasas PI3K. El método comprende administrar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

- 25 En un sexto aspecto, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

En un séptimo aspecto, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula (II).

Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos que componen los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que se apliquen de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que otra definición expuesta expresamente proporcione una definición más amplia.

- 30 "Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ilustra mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-hexilo y similares. Por analogía, alquilo C₁-C₁₂ se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo). Arilo incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

"Aril-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo bencilo, fenetilo y similares.

- 40 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o heteroaromático de anillos condensados bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidrob]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ptalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo,

opcionalmente sustituidos.

“Heteroaril-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

- 5 “Alquenilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación de alquenilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

“Arl-alquenilo(C₂-C₆)” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 2-fenilvinilo y similares.

- 10 “Heteroaril-alquenilo(C₂-C₆)” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

“Alquinilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, y los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

- 15 “Arl-alquinilo(C₂-C₆)” se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo feniletinilo y similares.

“Heteroaril-alquinilo(C₂-C₆)” se refiere a grupos alquinilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-tieniletinilo y similares.

- 20 “Cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo (p. ej., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., norbornilo), cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o metilo. El heterocicloalquilo incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tetrahidrofurano y similares.

- 25 “Cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo, incluyendo ciclohexilmetilo, ciclohexilpropilo, y similares.

“Heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piperidiniletilo, tetrahidrofuranylmetilo y similares.

- 30 “Carboxi” se refiere al grupo -C(O)OH.

“Carboxi-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

“Acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆”, “arilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril-alquilo(C₁-C₆)” o “heteroaril-alquilo(C₁-C₆)”.

- 35 “Acil-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

“Acil-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.

“Acil-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilpiridilo y similares.

- 40 “Acil-(hetero)cicloalquilo(C₃-C₈)” se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.

- 45 “Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo(C₁-C₆)” o “heteroaril-alquilo(C₁-C₆)”, “aril-alquenilo(C₂-C₆)”, “heteroaril-alquenilo(C₂-C₆)”, “aril-alquinilo(C₂-C₆)”, “heteroaril-alquinilo(C₂-C₆)”, “cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)”, “heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)”.

“Aciloxi-alquilo(C₁-C₆)” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo éster etílico del ácido aminopropiónico.

“Alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “aril-alquilo(C₁-C₆)” o “heteroaril-alquilo(C₁-C₆)”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen como ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

"Alcoxi-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxi, metoxietilo y similares.

"Alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)".

- 5 "Alcoxycarbonil-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, incluyendo 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada uno de R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)".

- 10 "Aminocarbonil-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

"Acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alquino(C₂-C₆)", "heteroaril-alquino(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

- 15 "Acilamino-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

- 20 "Ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente, hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo (C₃-C₈)", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alquino(C₂-C₆)", "heteroaril-alquino(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

"Ureido-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

- 25 "Carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alquino(C₂-C₆)", "heteroaril-alquino(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

- 30 "Amino" se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno o "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", o "cicloalquilo" o "heterocicloalquilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

"Amino-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

- 35 "Amonio" se refiere a un grupo con carga positiva -N⁺RR'R", en el que cada R, R', R" es independientemente "alquilo C₁-C₆" o "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

- 40 "Amonio-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

"Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

- 45 "Sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona de H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -OSO₂-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alquino(C₂-C₆)", "heteroaril-alquino(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

"Sulfoniloxi-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

- 50 "Sulfonilo" se refiere al grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona de H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO₂-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alquino(C₂-C₆)", "heteroaril-alquino(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

"heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

"Sulfonyl-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonyl, incluyendo 2-(metilsulfonyl)etilo y similares.

5 "Salinillo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona de H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alqueno C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)", "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

"Sulfinil-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfinil, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

10 "Sulfanilo" se refiere a grupos -S-R en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alqueno C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquil", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)". Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y similares.

15 "Sulfanil-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

20 "Sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alqueno C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

"Sulfonilamino-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

25 "Aminosulfonyl" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en la que cada R, R' incluye independientemente, hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alqueno C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquil", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)" o "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "aril-alqueno(C₂-C₆)", "heteroaril-alqueno(C₂-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)".

"Aminosulfonyl-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonyl, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonyl)etilo y similares.

30 "Sustituido o no sustituido": salvo que esté limitado por la definición del sustituyente individual, los grupos expuestos anteriormente, tales como grupos "alqueno", "alqueno", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo" etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alqueno C₂-C₆", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)", "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "amino", "amónio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "ureido", "arilo", "carbamato", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonyl", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxi", trihalogenometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro, y similares.

35 "Sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alqueno C₂-C₆", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo(C₁-C₆)", "heteroaril-alquilo(C₁-C₆)", "cicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "heterocicloalquil-alquilo(C₁-C₆)", "amino", "aminosulfonyl", "amónio", "acilamino", "aminocarbonilo", "arilo", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonyl", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "carbamato", "sulfanilo", "halógeno", trihalogenometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro, y similares.

40 "Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos de fórmula (I) identificados a continuación que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero no están limitadas, a sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos también se pueden administrar como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por el experto en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternaria de fórmula -NR₄⁺R'⁻Z⁻, en la que R, R', R" son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, aril-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato, y difenilacetato).

55 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en la presente memoria. El término

"indirectamente" también abarca profármacos que se pueden convertir en la forma activa del fármaco mediante enzimas endógenas o metabolismo.

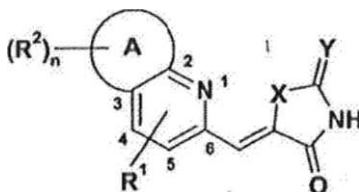
Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son moduladores de fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K), que comprenden PI3K α y γ . Cuando la enzima fosfoinosítido-3-quinasa (PI3K) es inhibida por los compuestos de la presente invención, la PI3K es incapaz de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares.

La fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención también comprende sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables tales como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y/o *para*-toluenosulfonato.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son adecuados para la modulación, en particular la inhibición de la actividad de las fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K). Por lo tanto, se cree que los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos que son mediados por PI3K, en particular PI3K α y/o PI3K γ . Dicho tratamiento implica la modulación, en particular la inhibición o reducción, de las fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son adecuados para usar como un medicamento.

En una realización, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I):



en la que R^1 se selecciona de H, halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, sulfinilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido;

R^2 se selecciona de H; halógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 ; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y 3,5-dimetoxifenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como 2,3 di-hidroindolilo opcionalmente sustituido (p. ej. éster terc-butílico del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-(4-dimetilamino-butil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-clorometanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo); cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, incluyendo piperidinilo opcionalmente sustituido tal como 1-piperidinilo, 4-fluoro-1-piperidinilo, 4-(trifluorometil)-1-piperidinilo; aril-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; heteroaril-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido y heterocicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; alcoxi-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido; alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; sulfonilo opcionalmente sustituido; sulfanilo opcionalmente sustituido; sulfinilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido.

X se selecciona de S, NH y O;

Y se selecciona de O, S y NR^3 , en el que R^3 se selecciona de H, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, ciano y sulfonilo opcionalmente sustituido;

A es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido e imidazolilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado de 1 y 2; así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^1 es H.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^2 es H.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^2 es heterocicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido.

- 5 En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^2 se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^3 es H.

- 10 En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que X es S.

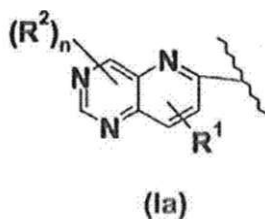
En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que Y es O.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que Y es S.

- 15 En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que n es 1.

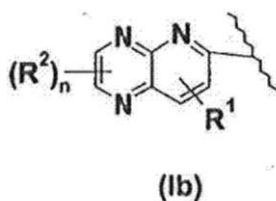
En otra realización específica, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que n es 2.

- 20 En una realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que A es tal que junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (Ia):



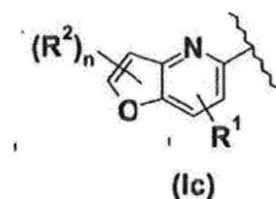
en el que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que A es tal que junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (Ib):



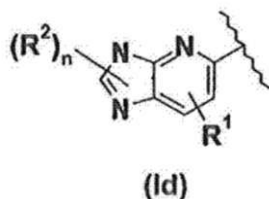
- 25 en el que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que A es tal que junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (Ic):



- 30 en el que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que A es tal que junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (Id):



en el que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes.

5 En una realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^1 es H; R^2 es heterocicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido; X es S; Y es O o S; A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (Ia) en la que n es 1.

En una realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^1 es H; X es S; Y es O y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (Ib).

En una realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^1 es H; X es S; Y es O y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (Ic).

10 En una realización preferida, la invención proporciona derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I), en la que R^1 es H; X es S; Y es O y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (Id).

Los compuestos de la presente invención incluyen en particular los del grupo que consiste en:

Ejemplo nº	Nombre
1	(5Z)-5-{{4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il}metilen}-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
2	(5Z)-5-{{4-(4-fluoro-1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il}metilene}-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
3	(5Z)-5-{{4-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il}metilen}-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
4	5-Pirido[2,3-b]pirazin-6-ilmetilen-tiazolidina-2,4-diona;
5	5-Furo[3,2-b]piridin-5-ilmetililen-tiazolidina-2,4-diona;
6	5-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2 d]pirimidin-6 ilmetilen]-2-tioxo-tiazolidin-4-ona;
7	5-[3-Fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
8	5-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
9	Éster terc-butílico del ácido 5-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
10	5-[3-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
11	5-[3-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-metilen]-tiazolidina-2,4-diona;
12	5-[3-[1-(4-Dimetilamino-butiril)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
13	5-[3-(1-Metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
14	5-[3-(1-Clorometanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
15	5-[3-[1-(3-Morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
16	Éster terc-butílico del ácido 6-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
17	5-[3-(1-Metanosulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona

15 Los compuestos de la presente invención son útiles como medicamentos. Se pueden usar para preparar un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares.

20 En una realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias tales como la esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis.

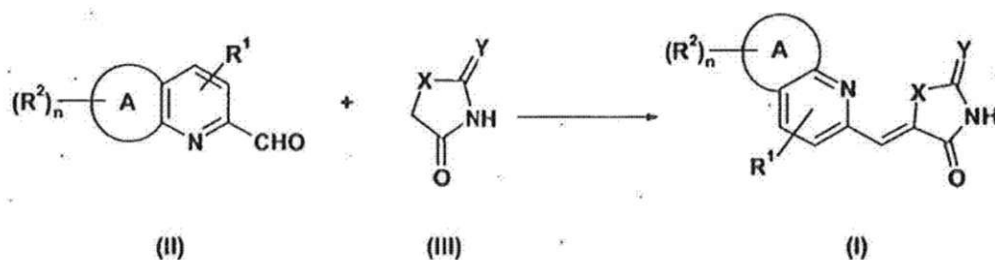
En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular o afecciones isquémicas.

25 En otra realización adicional más de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el

tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, hipertensión o vasoconstricción.

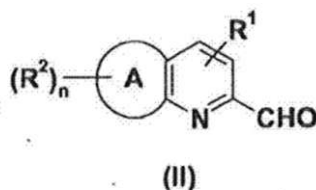
En otra realización más de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis por choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, accidente cerebrovascular o afecciones isquémicas, isquemia-reperfusión, agregación/activación de plaquetas, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejidos de cáncer, angiogénesis, metástasis invasiva, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón o inflamación de las vías aéreas pulmonares general.

- 10 En otra realización de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para preparar derivados de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con la fórmula (I), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un derivado de fórmula (III) en presencia de una base:

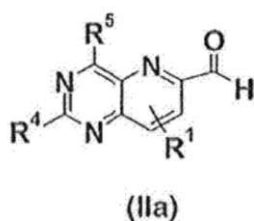


en las que R^1 , R^2 , A, X, Y y n se han definido antes.

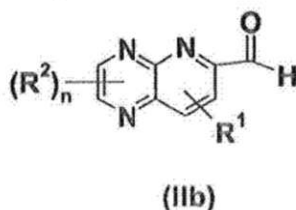
- 15 En otra realización de acuerdo con la invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la fórmula (II):



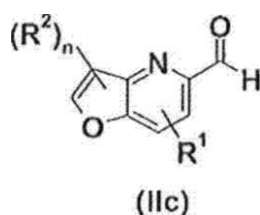
en la que R^1 , R^2 , A, X, Y y n se han definido antes y en la que los compuestos de fórmula II se seleccionan del grupo de fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc):



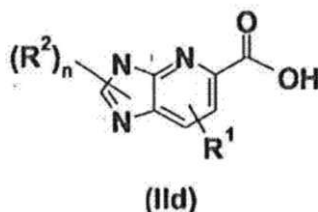
- 20 en la que R^4 se selecciona de H y R^2 ; R^5 es un grupo R^2 en el que el primer átomo unido al anillo de pirimidina se selecciona de C, N, S y O y en la que cuando R^4 es NH_2 , R^5 no es NH_2 ; R^1 , R^2 y n son como se han definido antes;



en la que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes;



en la que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes y en la que al menos unos de R^1 o R^2 no es H; y



- 5 en la que R^1 , R^2 y n son como se han definido antes con la condición de que el compuesto de fórmula (IIId) no es el 2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxaldehído (RN 142764-79-2).

En una realización adicional de acuerdo con invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la fórmula (II) del grupo:

- 10 4-Piperidin-1-il-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído;
 4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído;
 4-(4-Metil-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído;
 Pirido[2,3-b]pirazina-6-carbaldehído;
 2-Trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina-5-carbaldehído;
 3-Fenil-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 15 3-(3,5-Dimetoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 5-(5-Formil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 3-{1-[4-(dimetilamino)butanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 3-[1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 20 3-{1-[(clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 3-{1-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído;
 6-(5-formil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 3-[1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído.

- 25 Los derivados de piridin-metilen-azolidinona ilustrados en esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se observará que donde se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), se pueden usar también otras condiciones experimentales salvo que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones las puede determinar el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización rutinarios.

- 35 Cuando se usan como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo, también están dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es consciente de la amplia variedad de dichos compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

- 40 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente usado de forma convencional, se pueden poner en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en dicha forma se pueden usar como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas cargadas, o líquidos tal como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas cargados con los mismos, todos para uso oral, o en forma de disoluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo en proporción con el intervalo de dosificación diario pretendido que se va a usar.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de piridin-metilen-azolidinona de esta invención se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada la determinará típicamente un médico a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto concreto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por una variedad de vías incluyendo la oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden tener la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas previamente cargadas y medidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de piridin-metilen-azolidinona normalmente es un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diferentes vehículos o excipientes y auxiliares del procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera que los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: una aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en disolución salina estéril inyectable o disolución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado antes, los derivados de piridin-metilen-azolidinona de fórmula (I) en dichas composiciones son típicamente un componente minoritario, con frecuencia en el intervalo entre 0,05 y 10% en peso siendo el resto el vehículo inyectable, y similares.

Los componentes descritos antes para las composiciones administradas por vía oral o inyectables son simplemente representativas. Se exponen materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares en la parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pa., que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida. También se puede encontrar una descripción representativa de materiales de liberación sostenida en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Síntesis de los compuestos de la invención:

Los nuevos derivados de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por varios procedimientos sintéticos, usando protocolos de química tanto en fase de disolución como en fase sólida (Brummond et al., 1999, *J.O.C.*, 64, 1723-1726). Los compuestos intermedios de piridina condensados se describen en *Shiolani et al. J. Heterocyclic Chem.* 34, 901 (1997) y en *Lown et al., Chem. Res. Toxicol.* 1992, 5, 597. Se describirán ejemplos de rutas sintéticas.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

Å (Angstrom), cm (centímetros), eq (equivalente), h (horas), g (gramos), M (molar), MHz (Megahertzios), µl

(microlitros), min (minutos), mg (miligramos), ml (mililitros), mm (milímetros), mmol (milimoles), mM (milimolar), nm (nanómetros), t.a. (temperatura ambiente), ACN (acetonitrilo), ATP (trifosfato de adenósido), BSA (albúmina de suero bovino), DCM (diclorometano), DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), Ins1P (D-mio-inositol-1-fosfato), IR (infrarrojo), LC (cromatografía líquida), MS (espectrometría de masas), RMN (resonancia magnética nuclear), PBS (disolución salina tamponada con fosfato), PI (fosfoinosítidos), PI3K (fosfoinosítido 3-quinasa), PI(3)P (3-monofosfato de fosfatidilinositol), PI(3,4)P₂ (3,4-bisfosfato de fosfatidilinositol), PI(3,4,5)P₃ (3,4,5-trisfosfato de fosfatidilinositol),

PI(4)P (4-fosfato de fosfatidilinositol), PI(4,5)P₂ (4,5-bifosfato de fosfatidilinositol), PtdIns (fosfatidilinositol), PVT (poliviniltolueno), SPA (ensayo de centelleo por proximidad), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahydrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), TMS (trimetilsililo), UV (ultravioleta).

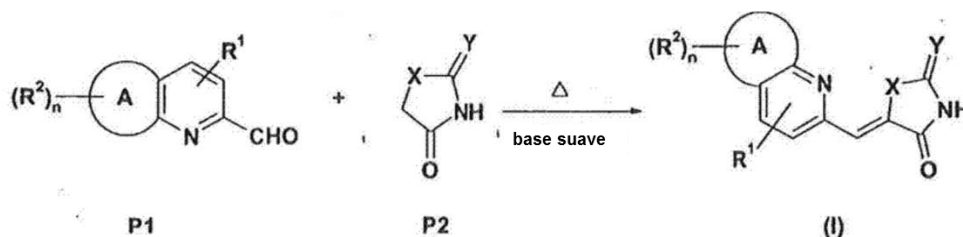
Los derivados de piridin-metilen-azolidinona ilustrados en esta invención se pueden preparar a partir de materiales disponibles fácilmente usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se observará que donde se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), se pueden usar también otras condiciones experimentales salvo que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones las puede determinar el experto en la técnica, usando procedimientos de optimización rutinarios.

En el procedimiento ilustrado los siguientes esquemas R¹, R², A, X, Y y n son cada uno como se han definido antes en la descripción.

En general, los derivados de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con la fórmula general (I) se pueden obtener por varios procedimientos sintéticos, usando protocolos de química tanto en fase de disolución como en fase sólida (Brummond et al., 1999, véase antes), sea por métodos convencionales o mediante técnicas asistidas por microondas.

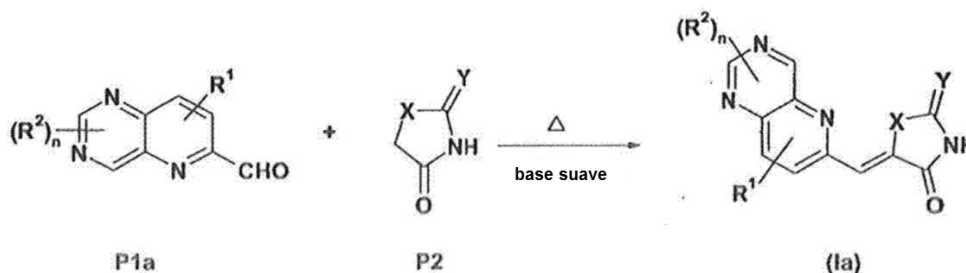
En una primera etapa, un reaccionante aldehído P1 (P1a, P1b, P1c, P1d) y 1 ó 2 equivalentes del reaccionante P2 (en particular tiazolidinadiona o rodanina) se calientan en presencia de una base preferiblemente suave para proporcionar la correspondiente olefina de fórmula (I) como se muestra en el siguiente esquema 1. En la primera etapa, P1 se puede sustituir por precursores P1a, P1b, P1c y P1d con el fin de obtener los compuestos finales (Ia), (Ib) (Ic) y (Id) respectivamente, como se ha descrito antes en la descripción.

Esquema 1:

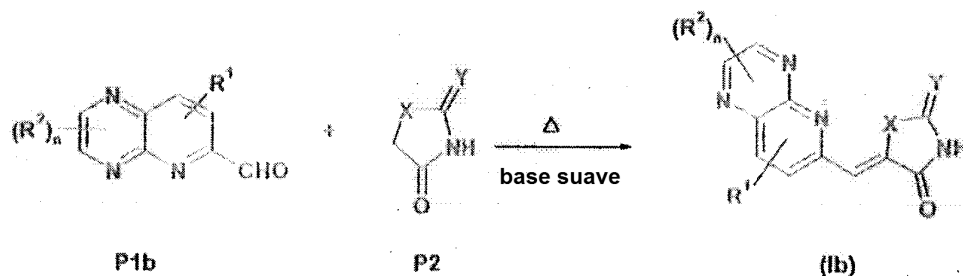


Los procedimientos particularmente preferidos de acuerdo con la invención se ilustran mediante los siguientes esquemas 2, 3, 4 y 5 en los que los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) respectivamente, se pueden obtener usando las mismas condiciones de reacción mencionadas antes.

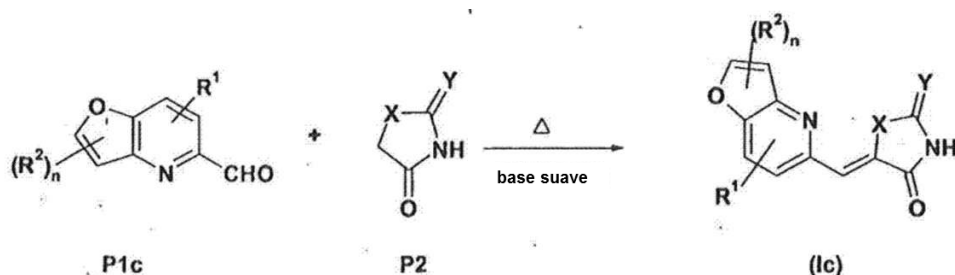
Esquema 2:



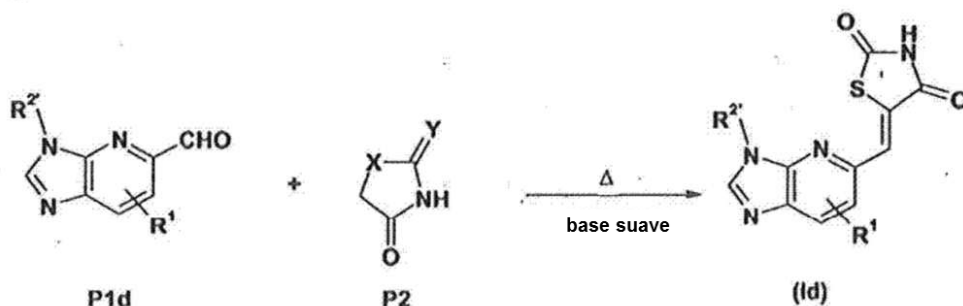
Esquema 3:



Esquema 4:



Esquema 5:



Aunque esta etapa se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente a una temperatura que sea suficientemente alta para producir la fusión al menos parcial de la mezcla de reacción, es preferible llevarla a cabo en presencia de un disolvente inerte. Un intervalo de temperatura preferido es de aproximadamente 70°C a 250°C, y en especial es preferida una temperatura de aproximadamente 80°C a 120°C.

Los ejemplos de dichos disolventes para la reacción anterior incluyen disolventes tales como dimetoximetano, xileno, tolueno, o-diclorobenceno y metanol. Los ejemplos de base suaves adecuadas para la reacción anterior son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de ácidos débiles tales como ácidos alquil(C₁-C₁₂)-carboxílicos y ácido benzoico, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, bicarbonato de potasio y aminas secundarias tales como piperidina, morfolina o pirrolidina así como aminas terciarias tales como piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, N-metilpiperidina y similares. Las bases suaves especialmente preferidas son acetato de sodio o pirrolidina por razones de economía y eficacia.

En dicha reacción típica (Tietze et al., en *"The Knoevenagel reaction"*, p. 341 ff, Pergamon Press, Oxford 1991, Eds.: Trost B. M., Fleming I.) el aldehído P1 y el otro material de partida (p. ej., tiazolidinadiona) P2 se combinan en cantidades aproximadamente equimolares con de 0,5 a 1 equivalente de pirrolidina en metanol o un disolvente similar, y se calientan entre 70 y 200°C, temperatura a la cual la reacción se completa sustancialmente en aproximadamente de 15 minutos a 3 horas. La olefina deseada de fórmula (I) después se aísla por filtración, en el caso de que hubiera precipitado de la mezcla de reacción tras el enfriamiento, o por ejemplo, mezclándola con agua y posterior filtración, para obtener el producto bruto. El producto bruto se purifica, si se desea, por ejemplo por cristalización o por métodos cromatográficos convencionales.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener típicamente mezclando cantidades equimolares de la tiazolidinadiona P2 con el aldehído P1 con un exceso molar de acetato de sodio anhidro y la mezcla se calienta a una temperatura alta suficiente para realizar la fusión, temperatura a la cual la reacción se completa prácticamente en aproximadamente de 5 a 60 minutos.

Preferiblemente, la reacción anterior se lleva a cabo en medio ácido tal como ácido acético en presencia de acetato de sodio o beta-alanina.

Más preferiblemente, la reacción anterior se lleva a cabo en metanol usando de 1,1 a 2,0 equivalentes de tiazolidinadiona P2, 1 equivalente del aldehído P1 y de 0,2 a 0,5 equivalentes de pirrolidina en metanol.

Las reacciones descritas antes se pueden llevar a cabo alternativamente en condiciones de microondas como fuente de calentamiento. Típicamente, el material de partida aldehído P1 y la tiazolidinadiona P2 se combinan en cantidades aproximadamente equimolares con de 0,5 a 1 equivalente de piperidina en dimetoxietano o un disolvente similar, y se calientan entre 140°C y 240°C, temperatura a la cual la reacción se completa sustancialmente en aproximadamente de 3 a 10 minutos.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente haciendo reaccionar las formas ácidas con una base adecuada, normalmente 1 equivalente, en un

- codisolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla por concentración hasta sequedad o por adición de un no disolvente. En algunos casos, las sales se pueden preparar mezclando una disolución del ácido con una disolución del catión (etilhexanoato de sodio, oleato de magnesio), usando un disolvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o se puede aislar de otra forma por concentración y adición de un no disolvente.

Los derivados de 2,4-azolidinona P2 están disponibles en el comercio de diferentes fuentes.

Métodos de preparación de compuestos intermedios de los compuestos fórmula (I)

- 10 Los aldehídos de fórmula P1 se preparan por una variedad de métodos bien conocidos, por ejemplo, por oxido-reducción partiendo del correspondiente éster de alquilo de ácido carboxílico o el ácido carboxílico.

Las técnicas convencionales para reducir un éster de alquilo de ácido carboxílico, haluros carboxílicos o ácido carboxílico a alcoholes bencílicos, usan hidruro de litio y aluminio, diisopropilaluminio, tri-*tert*-butoxihidruro de litio y aluminio, etc.

- 15 Finalmente, el correspondiente alcohol bencílico se vuelve a oxidar al correspondiente aldehído mediante oxidación suave con reaccionantes tales como dióxido de manganeso, ácido crómico, reactivo de Dess-Martin u oxidación de Swern, o en otras condiciones conocidas para producir aldehídos a partir de alcoholes primarios. Una vía alternativa puede ser la reducción directa del correspondiente éster de alquilo de ácido carboxílico o ácido carboxílico al correspondiente aldehído, usando DIBAL a baja temperatura, o cualquier otra técnica conocida en el campo.

- 20 Una vía alternativa para preparar el aldehído P1 adecuado es la reducción selectiva de un resto nitrilo al correspondiente aldehído usando métodos conocidos como, p. ej., DIBAL.

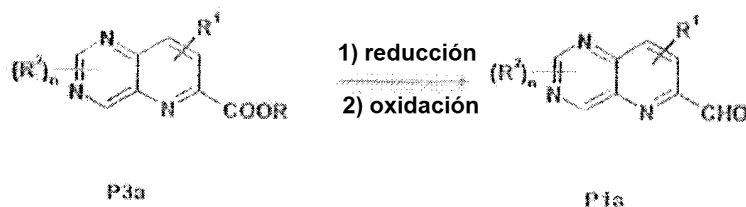
Otra forma de obtener aldehídos de fórmula P1 es la reducción selectiva del correspondiente cloruro de acilo usando, p. ej., tri-*tert*-butoxihidruro de litio y aluminio (Cha et al., 1993, *J.O.C.*, 58, p. 4732-34).

- 25 Otra forma de sintetizar los aldehídos P1 es partiendo de los correspondientes haluros de 2-piridina, los cuales se someten a reacción asistida por organometálico con el fin de proporcionar las correspondientes 2-vinil-piridinas, las cuales finalmente se pueden oxidar a los correspondientes aldehídos P1 usando agentes de oxidación convencionales para los enlaces olefínicos, tales como tetraóxido de osmio, tetraóxido de rutenio, ozono, cloruro de rutenio(III) en presencia de peryodato de sodio y otros, conocidos para el experto en la técnica.

- 30 Otra forma de obtener los correspondientes aldehídos P1 es la oxidación de una 2-metilpiridina usando agentes oxidantes tales como dióxido de selenio o anhídrido benceno-selenínico.

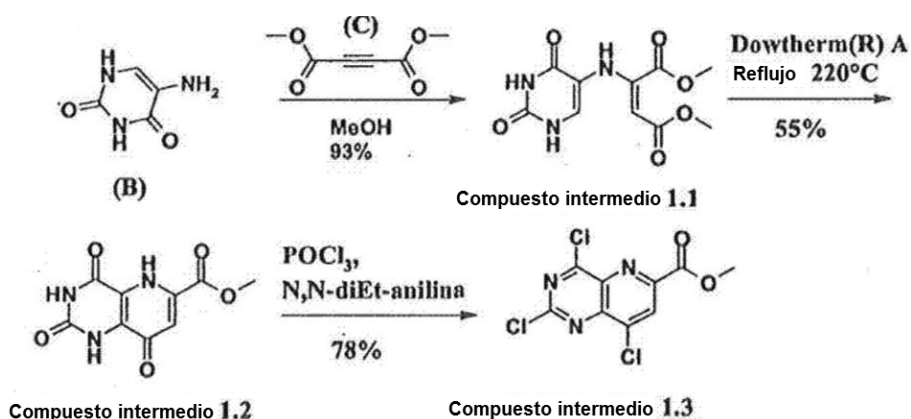
- De acuerdo con un procedimiento particularmente más preferido de la invención, como se ilustra en el siguiente esquema 6, el reaccionante P1a se puede obtener partiendo de un derivado de fórmula P3a en la que R se selecciona de metilo, etilo o cualquier otro grupo susceptible de reducción conocido para el experto en la técnica, aplicando opcionalmente una secuencia de reducción/oxidación usando preferiblemente hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano, seguido de una etapa de oxidación usando preferiblemente dióxido de manganeso en diclorometano.

Esquema 6:



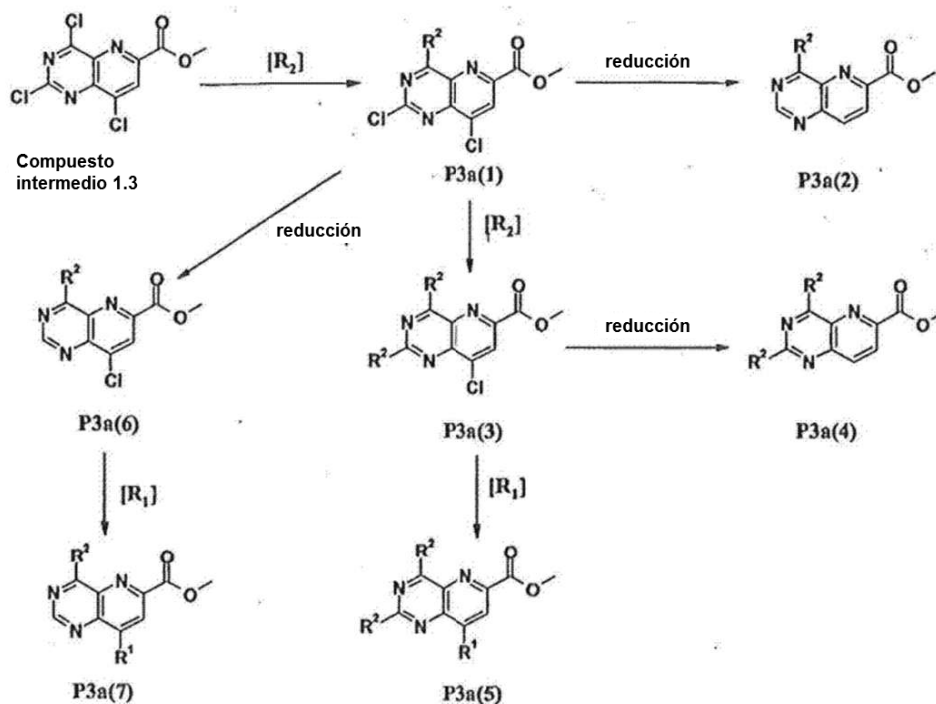
- 40 Un compuesto intermedio que se puede usar para la síntesis anterior es el 2,4,8-tricloropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 1.3), cuya síntesis está descrita en la bibliografía (Srinivasan et al., 1979, *J.O.C.*, 1979, 44, 3, p. 435), como se muestra en el siguiente esquema 7.

Esquema 7:



La sustitución selectiva de los 3 grupos cloro puede permitir la introducción de los grupos R¹ y R² conduciendo a diferentes compuestos intermedios de fórmula P3a (P3a(1), P3a(2), P3a(3), P3a(4), P3a(5), P3a(6), P3a(7)) como se muestra en el siguiente esquema 8.

5 Esquema 8:



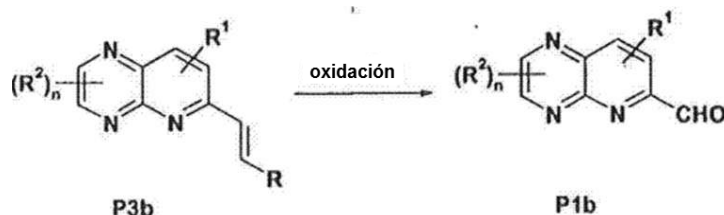
Las etapas de reducción en el esquema 8 se pueden llevar a cabo usando agentes de reducción convencionales, tales como hidrógeno o ditiación con Níquel Raney (Srinivasan et al., 1979, véase antes).

10 Preferiblemente, la reducción se lleva a cabo en condiciones suaves usando formiato amónico en presencia de paladio. La cantidad de formiato amónico se determina por el número de átomos de cloro que se van a eliminar (2-12 eq.).

La introducción de los grupos R² y R¹ se obtiene por técnicas de reacción convencionales conocidas para el experto en la técnica.

15 De acuerdo con otro procedimiento particularmente preferido de la invención, como se ilustra en el siguiente esquema 9, el aldehído P1b se puede obtener partiendo de un compuesto intermedio P3b por rotura oxidativa de un doble enlace olefínico.

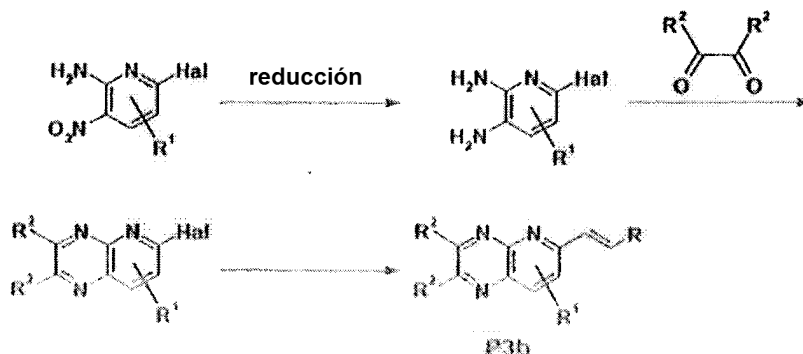
Esquema 9:



donde R se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido. En dicha reacción el doble enlace olefínico se rompe usando agentes de oxidación para enlaces olefínicos, tales como tetraóxido de osmio, tetraóxido de rutenio, ozono, cloruro de rutenio(III) en presencia de peryodato de sodio y otros conocidos para el experto en la técnica.

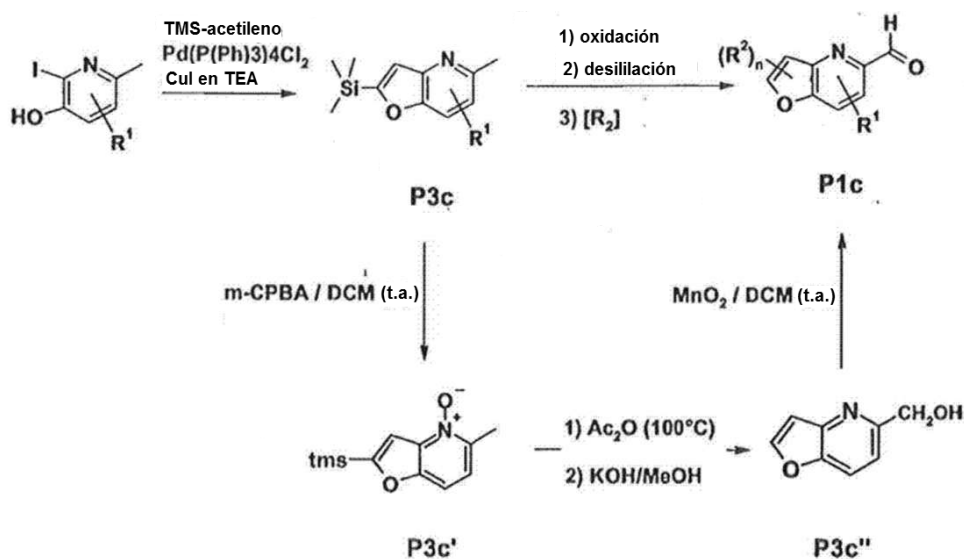
El compuesto intermedio P3b se puede sintetizar partiendo de derivados de 2-halógeno-piridina usando reacciones de acoplamiento asistidas por organometálico para introducir un resto vinilo de una forma convencional conocida para el experto en la técnica. Las correspondientes 2-halógeno-piridinas son fácilmente accesibles a partir, p. ej., de la 2-halógeno-4-nitro-6-aminopiridina, como se representa en el siguiente esquema 10, en el que "Hal" representa un halógeno.

Esquema 10:



De acuerdo con otro procedimiento particularmente preferido de la invención, como se ilustra en el siguiente esquema 11, en el que R se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, el compuesto intermedio P1c se puede obtener partiendo del compuesto intermedio P3c por oxidación de 2-metilpiridinas.

Esquema 11:



Dicha oxidación se puede llevar a cabo usando dióxido de selenio o anhídrido benceno-selenínico en un disolvente inerte, a temperaturas entre 150 y 250°C. Preferiblemente, dicha reacción se lleva a cabo usando microondas como fuente de calentamiento. En una segunda etapa, se lleva a cabo la desililación en condiciones convencionales como se describe en Kocienski, 1994 (véase antes) y Greene et al., 1999 (véase antes).

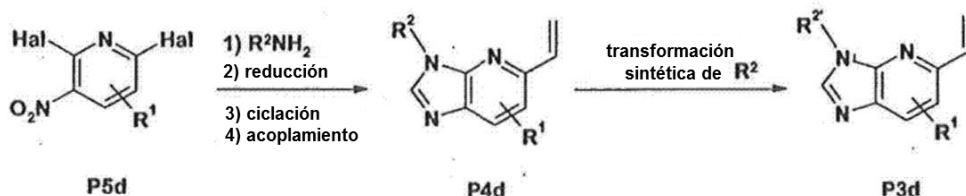
Preferiblemente, el grupo trimetilsililo se escinde usando hidróxido de sodio de 2 a 5 N.

La introducción de R^2 se puede realizar como se describe en el documento WO2004/007491.

De acuerdo con otro procedimiento más preferido, el compuesto intermedio P1c se puede obtener a partir del compuesto intermedio P3c por una transposición del N-óxido de picolina: típicamente el compuesto intermedio P3c se somete a N-oxidación conduciendo al compuesto intermedio P3', usando oxidantes tales como ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA) a temperatura ambiente, o cualquier oxidante conocido para el experto en la técnica. El posterior tratamiento básico y calentamiento de P3c' en anhídrido acético a 100°C durante 5 a 15 min (Cava et al., 1958, *JOC*, 23, 1616) conduce al correspondiente alcohol protegido con acetilo, el cual a su vez se puede desproteger y desililar simultáneamente por tratamiento con hidróxido de sodio (2 N) en metanol a temperatura ambiente. Finalmente, el alcohol primario P3c" se puede oxidar al correspondiente aldehído intermedio P1c usando oxidantes tales como dióxido de manganeso en diclorometano o cualquier oxidante conocido para el experto en la técnica (esquema 11, anterior).

De acuerdo con otro procedimiento particularmente preferido de la invención, cuando se representan azabencimidazoles, se puede obtener el compuesto intermedio P4d a partir del compuesto intermedio P5d, como se representa en el siguiente esquema 12, en el que "Hal" representa un halógeno.

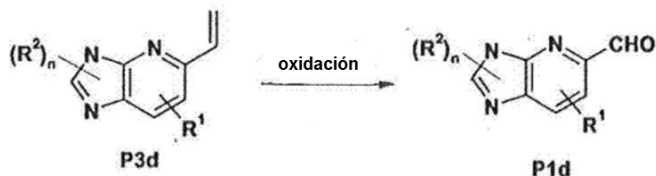
Esquema 12:



A la sustitución del 2-halógeno con R^2NH_2 en alcoholes (p. ej., etanol) en presencia de una base, le sigue la reducción del grupo nitro catalizada por metal indio en presencia de una fuente de hidrogeno. P4d se obtiene por posterior ciclación mediante condensación con amidinas, seguido de la introducción de un resto vinilo usando reacciones de acoplamiento asistidas por organometálico de forma convencional, conocida para el experto en la técnica.

Cuando R^2 en el compuesto intermedio P4d es un resto químico que se va a someter a transformaciones sintéticas, estas transformaciones se llevan a cabo después de completarse el acoplamiento con el resto vinilo. Estas transformaciones sintéticas incluyen, pero sin limitar, desprotecciones, acoplamiento, oxidaciones, reducciones.

Esquema 13:



De acuerdo con un procedimiento particularmente preferido de la invención, el enlace olefínico de vinilo introducido del compuesto intermedio P3d (esquema 13 anterior) se escinde usando agentes de oxidación para enlaces olefínicos tales como tetraóxido de osmio o cloruro de rutenio(III) en presencia de peryodato de sodio, ozono, y otros conocidos para el experto en la técnica.

De acuerdo con otro procedimiento general, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) alternativos usando técnicas de interconversión adecuadas conocidas para el experto en la técnica.

Si el conjunto de métodos sintéticos generales anterior no es aplicable para obtener compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o los compuestos intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), deben usarse métodos adecuados para la preparación, conocidos por el experto en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad fácil de los compuestos intermedios necesarios; siendo otra vez dichos factores apreciados por el experto en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Kocienski, 1994 (véase antes) y Greene et al., 1999 (véase antes).

Los compuestos de esta invención se pueden aislar asociados con moléculas de disolvente por cristalización por evaporación de un disolvente adecuado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar de una forma convencional. Por ejemplo, una disolución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, sea solo o en una disolución adecuada, y la sal resultante aislar por filtración o por evaporación a vacío del disolvente de reacción. Las sales de

adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de una forma análoga tratando una disolución del compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir usando técnicas de resina de intercambio iónico.

5 A continuación, la presente invención se ilustrará mediante algunos ejemplos que no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos:

Se usaron los siguientes materiales de partida disponibles en el comercio:

- 5-Aminouracilo disponible en el comercio en Aldrich;
- Acetilendicarboxilato de dimetilo disponible en el comercio en Aldrich;
- 10 *N,N*-dietilanilina disponible en el comercio en Aldrich;
- Oxicloruro de fósforo disponible en el comercio en Aldrich;
- N*-etilidisopropilamina disponible en el comercio en Aldrich;
- Formiato amónico disponible en el comercio en Aldrich;
- Hidruro de litio y aluminio disponible en el comercio en Aldrich;
- 15 Óxido de manganeso disponible en el comercio en Aldrich;
- 2,4-Tiazolidinadiona disponible en el comercio en Aldrich;
- Rodanina disponible en el comercio en Aldrich;
- Beta-alanina disponible en el comercio en Aldrich;
- 4-Fluoro-piperidina disponible en el comercio en Fluorochem;
- 20 4-Trifluorometil-piperidina disponible en el comercio en Lancaster;
- Glioxal (oxaldehído) disponible en el comercio en Aldrich;
- Tetrakis(trifenilfosfina)paladio disponible en el comercio en Aldrich;
- Viniltributylestannano disponible en el comercio en Aldrich;
- 6-Yodo-2-picolin-5-ol disponible en el comercio en Acros;
- 25 (Trimetilsilil)acetileno disponible en el comercio en Aldrich;
- Diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II) disponible en el comercio en Aldrich;
- 1,2-Diclorobenceno disponible en el comercio en Aldrich;
- 2-Amino-3-nitro-6-cloropiridina disponible en el comercio en ACROS;
- Indio en polvo disponible en el comercio en Aldrich;
- 30 Acetato de formamida disponible en el comercio en Aldrich;
- Tributil(vinil)estaño disponible en el comercio en Aldrich;
- Tetraóxido de osmio disponible en el comercio en Aldrich;
- Peryodato de sodio disponible en el comercio en Aldrich;
- 2,6-Dicloro-3-nitropiridina disponible en el comercio en Aldrich;
- 35 3,5-Dimetoxianilina disponible en el comercio en Aldrich;
- 5-Nitroindolina disponible en el comercio en Aldrich;
- 6-Nitroindolina disponible en el comercio en Aldrich;
- Hidrocloreto del ácido 4-(dimetilamino)butírico disponible en el comercio en Aldrich;
- Cloruro de 3-cloropropanosulfonilo disponible en el comercio en Aldrich;
- 40 Cloruro de clorometanosulfonilo disponible en el comercio en Alfa Aesar.

Los datos de HPLC, RMN y MS proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtienen como sigue:
HPLC: columna Waters Symmetry C8 50×4,6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, de 5 a 100% (8 min), cota máx. 230-400 nm; Espectros de masas: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros de LC/MS: Waters ZMD (ES); RMN de ¹H: Bruker DPX-300 MHz.

- 45 Las purificaciones por HPLC preparativa se llevan a cabo con el sistema de HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak® HR C186 µm 60 Å, 40×30 mm (hasta 100 mg) o con XTerra® Prep MS C8, 10 µm, 50×300 mm (hasta 1 g). Todas las purificaciones se llevan a cabo con un gradiente de MeCN/H₂O TFA al 0,09%.
- Las HPLC de fase inversa semipreparativas se llevan a cabo con el sistema Biotage Paralex Flex equipado con columnas Supelcosil™ ABZ+Plus (25 cm×21,2 mm, 12 µm); detección UV a 254 nm y 220 nm; caudal 20 ml/min
- 50 (hasta 50 mg). El análisis por TLC se lleva a cabo en placas Merck Precoated 60 F₂₅₄. Las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se lleva a cabo en soporte de SiO₂, usando mezclas de ciclohexano/EtOAc o DCM/MeOH como eluyentes.

Compuesto intermedio 1.1: (2E)-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil-amino)-2-butenodioato de dimetilo (Esquema 7)

- 55 A una suspensión de 5-aminouracilo (B) (4,0 g; 31,5 mmol; 1 eq.) en MeOH (120,00 ml) se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (C) (5,0 g; 35,2 mmol; 1,1 eq.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 46 h. La reacción se siguió por RMN. El sólido se filtró para proporcionar el (2E)-2-[(2,4-dioxo-2,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)amino]-2-butenodioato de dimetilo (8,0 g, 95%) (Compuesto intermedio 1.1).

Cantidad: 8,0 g; Rendimiento: 95%; Fórmula: $C_{10}H_{11}O_6N_3$; Pureza por HPLC: 95%; HPLC (H_2O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área % = 1,37; 93,61; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 3,64 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,86 (ancho, 1H), 11,31 (ancho, 1H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 0,85 ; 210, 238, 270 (M+1) ; 208, 236, 268 (M-1).

5 Compuesto intermedio 1.2: 2,4,8-trioxo-1,2,3,4,5,8-hexahidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Esquema 7)

En un matraz de 4 bocas de 2 litros provisto con un refrigerante de reflujo se puso (2E)-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)amino]-2-butenodioato de dimetilo (Compuesto intermedio 1.1) (38,5 g; 0,14 mol; 1 eq.) Dowtherm® A (1 litro) (mezcla eutéctica éter fenílico bifenílico). La suspensión se agitó con un agitador mecánico en atmósfera de argón y se calentó a 220°C. La reacción se siguió por HPLC/LC/MS. Después de 3 horas, la reacción se detuvo por enfriamiento seguido de la adición de 300 ml de éter de petróleo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con DMF (2x100 ml). El 2,4,8-trioxo-1,2,3,4,5,8 hexahidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (21,02 g; 62%) (Compuesto intermedio 1.2) se aisló en forma de un polvo amarillo con 100% de pureza por HPLC. Cantidad: 21,0 g; Rendimiento: 62%; Fórmula: $C_9H_7O_5N_3$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 3,87 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,10 (ancho, 1H).

Compuesto intermedio 1.3: 2,4,8-tricloropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Esquema 7)

Una disolución del 2,4,8-trioxo-1,2,3,4,5,8-hexahidropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1.2) (9 g; 37,95 mmol; 1 eq.) y N,N-dietilalanina (10 ml) en oxidocloruro de fósforo (174 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La disolución se concentró a vacío. El aceite negro se vertió lentamente sobre hielo. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua hasta pH=6. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. El 2,4,8-tricloropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1.3) (6,5 g, 59%) precipitó en ciclohexano en forma de un sólido rosa con 98% de pureza por HPLC. Cantidad: 6,5 g; Rendimiento: 59%; Fórmula: $C_9H_4O_2Cl_3N_3$; RMN 1H ($CDCl_3$) δ 4,12 (s, 3H), 8,70 (s, 1H); HPLC (H_2O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área % = 3,07; 98; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,58; 293 (M+1).

25 Compuesto intermedio 1.4: 2,8-dicloro-4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Esquema 8)

A una disolución de 2,4,8-tricloropirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (4,65 g; 15,9 mmol; 1 eq.) (Compuesto intermedio 1.3) en acetonitrilo (140 ml) se añadió N-etildisopropilamina (4 ml; 23,8 mmol; 1,5 eq.). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de piperidina (1,57 ml; 15,9 mmol; 1 eq.) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó 15 min a 0°C. La mezcla se concentró parcialmente y el precipitado se filtró, se lavó con MeOH y se secó a vacío para proporcionar el 2,8-dicloro-4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1.4) (3,98 g; 73%) en forma de un sólido rosa con 98,8% de pureza por HPLC; Cantidad: 3,98 g; Rendimiento: 73%; Fórmula: $C_{14}H_{14}O_2Cl_2N_4$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,71 (s1, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,01 (s1, 2H), 4,82 (s1, 2H), 8,42 (s, 1H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 2,02; 341,02, 342,89 (M+1); HPLC (H_2O TFA al 0,1%- ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área % = 4,27; 98,84.

35 Compuesto intermedio 1.5: 4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Esquema 8)

En un matraz de fondo redondo se añadieron paladio (540 mg; 0,51 mmol; 0,05 eq.) e isopropanol (90 ml). Se burbujó Ar en esta mezcla. Se añadió una disolución de formiato amónico en agua desgasificada (2,56 g, 40,6 mmol, 4 eq., en 4 ml de agua), seguido del 2,8-dicloro-4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1.4) (3,46 g; 10,5 mmol; 1 eq.) e isopropanol desgasificado (10 ml). Después de 30 min, se añadió un segundo lote de formiato amónico como disolución en agua (2,56 g, 40,6 mmol, 4 eq., en 4 ml de agua). Finalmente, después de 30 min adicionales, se añadieron otros 8 equivalentes de formiato amónico en agua (5,12 g, 81,2 mmol, 8 eq., en 8 ml de agua). Después, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó. El producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó para dar el 4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (2,29 g; 83%) (Compuesto intermedio 1.5), en forma de un sólido amarillo con 92,9% de pureza por HPLC. Este producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. Cantidad: 2,29 g; Rendimiento: 82%; Fórmula: $C_{14}H_{16}O_2N_4$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,70 (s1, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,42 (s1, 4H), 8,19 (d, J=9 Hz, 1H), 8,30 (d, J=9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H); HPLC (H_2O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área % = 1,83; 92,88; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,58; 273,10 (M+1).

50 Compuesto intermedio 1.6: [4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (Esquema 6)

El 4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (Compuesto intermedio 1.5) (4,4 g; 16,2 mmol; 1 eq.) se disolvió en THF (176 ml) y la disolución se enfrió hasta -35°C (temperatura interior). Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (8,1 ml; 1,00 M; 8,1 mmol; 0,50 eq.). Después de 2 h 30 a -35°C la reacción se había completado. Se añadió agua (8,1 ml) y la temperatura se dejó subir hasta t.a. Después de añadir MeOH (8 ml), la mezcla se filtró a través de Celite, y se aclaró extensamente con mezcla de DCM/MeOH 1:1. Los disolventes se separaron a presión reducida para dar el [4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (Compuesto intermedio 1.6) (3,99 g; rendimiento cuantitativo) con 92,9% de pureza por HPLC. Este producto se usó en la siguiente etapa

sin más purificación. Cantidad: 3,99 g; Rendimiento: 100%; Fórmula: $C_{13}H_{16}ON_4$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,64 (m, 6H), 4,32 (s, 4H), 4,66 (s, 2H), 7,86 (d, J=9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=9 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,24; 245,08 (M+1); HPLC H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=1,39; 92,88.

Compuesto intermedio 1.7: 4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (Esquema 6)

- 5 El [4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metanol (Compuesto intermedio 1.6) (3,95 g; 16,2 mmol; 1,00 eq.) se disolvió en DCM (160 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió óxido de manganeso (16,5 g; 0,162 mol; 10 eq.). La reacción se agitó 5 min a 0°C y después durante la noche a t.a. Para completar la conversión, se añadió MnO₂ después de 12 horas y 20 horas (2 lotes de 4,96 g; 48,48 mmol; 3 eq.). Después de 20 horas, la reacción se había completado. Se añadió MeOH (100 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite y se aclaró extensamente con mezcla de DCM/MeOH 1:1. Los disolventes se separaron a presión reducida para dar el 4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (Compuesto intermedio 1.7). Este producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. Cantidad: 4,1 g; Fórmula: $C_{13}H_{14}ON_4$; pureza por HPLC: 58,84%; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,53; 243,06 (M+1); HPLC (H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=1,39; 58,84. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 4,46 (1, 4H), 1,70 (1, 6H).

15 Compuesto intermedio 2.1: 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (Esquemas 6 y 8)

- El compuesto del título se obtuvo usando la 4-fluoro-piperidina siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del compuesto intermedio 1.7 (Esquemas 5 y 7). Cantidad: 4,15 g; Fórmula: $C_{13}H_{13}FON_4$; pureza por HPLC: 89,16%; LC-MS: M/Z ESI: Rt (10 min) 2,26; 261,08 (M+1); HPLC H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%); Rt (min); Área %=1,19; 89,16; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,51 (1, 4H), 1,91 (1, 4H).

Compuesto intermedio 3.1: 4-(4-(trifluorometil)-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (Esquemas 6 y 8)

- El compuesto del título se obtuvo usando la 4-trifluorometil-piperidina siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis del compuesto intermedio 1.7 (Esquemas 5 y 7). Cantidad: 4,8 g; Fórmula: $C_{14}H_{13}OF_3N_4$; pureza por HPLC: 67,12%; LC-MS: M/Z ESI: Rt (3 min) 1,75; 311,04 (M+1); HPLC: H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%); Rt (min); Área %=1,89; 67,12; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,08 (d, 2H), 1,80 (m, 3H).

Compuesto intermedio 4.1: 6-Cloro-piridina-2,3-diamina (Esquema 10)

- La 2-amino-3-nitro-6-cloropiridina (3 g, 17,3 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF (50 ml) a t.a. Se añadió lentamente cloruro de estaño dihidrato (15,6 g, 70 mmol, 4 eq.) previamente disuelto en HCl_∞ (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 horas. Cuando la reacción había terminado, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con hidróxido de sodio 5 M (12 ml) hasta pH 14 y el correspondiente compuesto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato magnésico, se evaporaron a vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano/acetato de etilo (1/1) para dar 1,5 g de un aceite rojo (Compuesto intermedio 4.1). Cantidad: 1,5 g; Rendimiento: 60%; $C_5H_6N_3Cl$; pureza por HPLC: 98%; HPLC: H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=0,5 min; 98%; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 6,67 (d, 1H, H5, J=8 Hz), 6,36 (d, 1H, H4, J=8 Hz), 5,78 (m, 2H, NH₂), 4,75 (m, 2H, NH₂); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 0,1 min, 144,0 (M+1).

Compuesto intermedio 4.2: 6-Cloro-pirido[2,3-b]pirazina (Esquema 10)

- La 6-cloro-2,3-piridinadiamina (Compuesto intermedio 4.1) (1 g, 6,96 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF (15 ml). Se añadió glicoxal (0,84 ml, 18,1 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La reacción se siguió por RP-HPLC. Se evaporó el THF, el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas se lavaron dos veces con disolución saturada de Na₂CO₃, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron a vacío para dar 1,15 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco (Compuesto intermedio 4.2). Cantidad: 1,15 g; Rendimiento: 100%; Fórmula: $C_7H_4N_3Cl$; pureza por HPLC: 98%; HPLC H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=1,2 min; 98%; RMN 1H (CDCl₃) δ 9,0 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J=8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=8 Hz); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 0,68 min, 167,0 (M+1).

Compuesto intermedio 4.3: 6-Vinil-pirido[2,3-b]pirazina (Esquema 10)

- La 6-cloropirido[2,3-b]pirazina (Compuesto intermedio 4.2) (3 g, 18,12 mmol, 1,00 eq.) se disolvió en THF (150 ml) y se desgasificó con nitrógeno a t.a. durante 10 minutos. Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,46 g, 1,27 mmol, 0,07 eq.) y viniltributylestannano (7,47 ml, 23,5 mmol, 1,3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 3 horas. El THF se evaporó y el producto bruto se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano/acetato de etilo (8/2) para dar 2,3 g del compuesto esperado (Compuesto intermedio 4.3) en forma de un aceite naranja. Cantidad: 2,3 g; Rendimiento: 81%; Fórmula: $C_9H_7N_3$; pureza por HPLC: 98%; HPLC: H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=1,32 min; 98%; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=8 Hz), 7,95 (d, 1H, J=8 Hz), 6,90 (dd, 1H, J_{trans}=17 Hz, J_{cis}=10 Hz), 6,50 (dd, 1H, J_{trans}=17 Hz, J_{gem}=1,5 Hz), 5,80 (dd, 1H, J_{cis}=10 Hz, J_{gem}=1,5 Hz). LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 0,78 min, 158,13 (M+1).

Compuesto intermedio 4.4: Pirido[2,3-b]pirazina-6-carbaldehído (Esquema 9)

La 6-vinilpirido[2,3-b]pirazina (Compuesto intermedio 4.3) (1 g, 6,37 mmol, 1 eq.) se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió hasta -70°C. Después se burbujeó un flujo suave de una mezcla de oxígeno/ozono durante 20 minutos. La reacción se siguió por TLC usando ciclohexano/acetato de etilo (8/2). Cuando la reacción había terminado, se añadió sulfuro de dimetilo (0,1 ml) y la reacción se dejó a t.a. durante 30 minutos. Se evaporó el metanol a vacío y se recuperaron 600 mg de pirido[2,3-b]pirazina-6-carbaldehído. El material bruto se analizó sin más purificación (Compuesto intermedio 4.4). Cantidad: 0,60 g; Rendimiento: 60%; Fórmula: C₈H₅N₃O; pureza por HPLC: 90%; HPLC: H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=0,90 min; 90%; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,1 (1, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (d, 1H, J=8 Hz), 8,20 (d, 1H, J=8 Hz); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 0,76 min, 158,13 (M+1).

Compuesto intermedio 5.1: 5-Metil-2-trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina (Esquema 11)

A una disolución desgasificada de 6-yodo-2-picolin-5-ol (855 mg; 3,64 mmol; 1,00 eq.) en trietilamina (20,00 ml) se añadieron (trimetilsilil)acetileno (1 g; 10,19 mmol; 2,80 eq.), yoduro de cobre (90,07 mg; 0,47 mmol; 0,13 eq.) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (229,82 mg; 0,33 mmol; 0,09 eq.). La disolución se calentó a reflujo. Después de 3 h, la reacción se había completado y se dejó enfriar hasta t.a. La disolución se filtró a través de Celite (lavada con AcOEt y MeOH). Se separaron los disolventes. Se añadieron AcOEt y agua y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto esperado. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida corta usando ciclohexano y después AcOEt/ciclohexano 20/80 para proporcionar 603 mg del compuesto deseado en forma de un sólido (Compuesto intermedio 5.1). Cantidad: 603 mg; Rendimiento: 81%; Fórmula: C₁₁H₁₅NOSi; pureza por HPLC: 93,14%; HPLC: H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=2,17 min; 93,14%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J=8,5 Hz), 2,67 (s, 3H), 0,36 (s, 9H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,89 min, 206,06 (M+1).

Compuesto intermedio 5.2: 2-Trimetilsilanil-furo[3,2-b]piridina-5-carbaldehído (Esquema 11)

A una disolución de 5-metil-2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina (Compuesto intermedio 5.1) (600 mg; 2,92 mmol; 1 eq.) en 1,2-diclorobenceno (12 ml) se añadió dióxido de selenio (486 mg; 4,38 mmol; 1,5 eq.). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 220°C durante 6 h. La disolución se concentró a vacío. Se añadió Et₂O y el sólido negro se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano y después ciclohexano/AcOEt 90/10 proporcionando un sólido (Compuesto intermedio 5.2). Cantidad: 130 mg; Rendimiento: 20%; Fórmula: C₁₁H₁₃NO₂Si; pureza por HPLC: 81,8%; HPLC H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=3,84 min; 81,83%; RMN ¹H (CDCl₃) δ 10,19 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J=8,50 Hz), 7,89 (d, 1H, J=8,50 Hz), 7,27 (s, 1H), 0,40 (s, 9H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,86 min, 220 (M+1).

Procedimientos generales para la síntesis de los compuestos intermedios 6 a 16.3:Procedimiento general I para la sustitución con R²NH₂ en el compuesto intermedio P5d (Esquema 12):

Una disolución de 2,6-dibromo-3-nitropiridina (Compuesto intermedio 6 de fórmula P5d en la que Hal es Br y R¹ es H) (1 eq.), arilamina (1,0-1,2 eq.) y trietilamina (2 eq.) en etanol (5 ml/mmol) se agita durante 48 h a temperatura ambiente. La filtración del precipitado resultante proporciona el respectivo producto de sustitución con pureza alta.

Procedimiento general II para la reducción (Esquema 12):

Una mezcla de la bromopiridina (1 eq.), indio en polvo (3-6 eq.), disolución acuosa saturada de cloruro amónico (8 ml/mmol) y etanol (20 ml/mmol) se agita calentando a reflujo durante 4 h. A la filtración a través de Celite® y la concentración del filtrado a vacío le sigue la extracción básica. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío. La diaminopiridina correspondiente resultante se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

Procedimiento general III para la ciclación (Esquema 12):

Una mezcla de diaminopiridina (1 eq.), acetato de formamida (3-5 eq.) y 2-metoxietanol (30 ml/mmol) se agita calentando a reflujo durante 15 h. La mezcla se concentra a vacío y se purifica por cromatografía (gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar la correspondiente bromoimidazo[4,5-b]piridina.

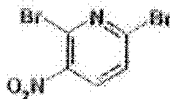
Procedimiento general IV para el acoplamiento (Esquema 12):

Una disolución de bromoimidazo[4,5-b]piridina (1 eq.), tributil(vinil)estaño (1,5-3 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 eq.) en tolueno (desoxigenado con N₂, 20 ml/mmol ml) se agita calentando a reflujo durante 4 h. La concentración a vacío y la purificación cromatográfica (gradiente de EtOAc/hexano) proporciona la correspondiente vinilimidazo[4,5-b]piridina.

Procedimiento general V para la oxidación del compuesto intermedio 4 (Esquema 13):

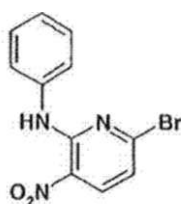
Una mezcla de vinilimidazo[4,5-b]piridina (1 eq.), tetraóxido de osmio (0,1 eq.), peryodato de sodio (3-4 eq.), 1,4-dioxano (30 ml/mmol) y agua (25 ml/mmol) se agita durante 15-30 min a temperatura ambiente. La suspensión

resultante se diluye con cantidades uniformes de agua y acetato de etilo. Después de filtración a través de Celite®, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar la respectiva formilimidazo[4,5-b]piridina.



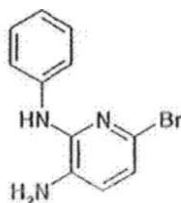
5 Compuesto intermedio 6: 2,6-dibromo-3-nitropiridina (Esquema 12)

Una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (10,0 g; 51,8 mmol) disponible en el comercio y HBr/AcOH al 33% en peso (120 ml) se calienta a 80°C durante 3 h. La disolución se concentra a vacío, el residuo resultante se recoge en EtOAc y se lava con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío. El producto resultante 14,4 g (99%) se usa sin más purificación (Compuesto intermedio 6). GC/MS: 94% de pureza, t_R 7,56 min ($t_{R(MP)}$ 6,93 min), m/z ($C_5H_2Br_2N_2$) 280/282/284 (M, 38), 222/224/226 (35), 76 (100) Finnegan LCQ.



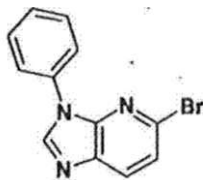
15 Compuesto intermedio 7.1: 6-bromo-3-nitro-2-fenilaminopiridina (Esquema 12)

El compuesto del título se obtiene a partir de la 2,6-dibromo-3-nitropiridina (Compuesto intermedio 6) y anilina con 95% de rendimiento siguiendo el procedimiento general I (Compuesto intermedio 7.1). GC/MS: 99% de pureza, t_R 9,28 min ($t_{R(MP)}$ nitropiridina 7,62 min), m/z 293/295 (M, 12), 168 (25), 140 (25), 77 (100) Finnegan LCQ.



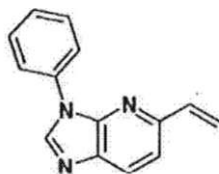
20 Compuesto intermedio 7.2: 6-Bromo-*N*²-fenilpiridina-2,3-diamina (Esquema 12)

El compuesto del título se obtiene a partir de la *N*-(5-bromo-2-nitrofenil)-*N*-fenilamina (Compuesto intermedio 7.1) con 97% de rendimiento, siguiendo el procedimiento general II. GC/MS: 99% de pureza, t_R 9,69 min ($t_{R(MP)}$ 9,27 min), m/z 263/265 (M, 45), 183 (19), 104 (18), 92 (23), 77 (42) Finnegan LCQ.



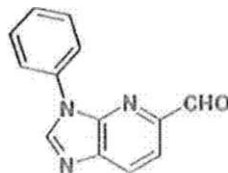
25 Compuesto intermedio 7.3: 5-Bromo-3-fenil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

El compuesto del título se obtiene a partir de la 6-bromo-3-fenilpiridina-2,3-diamina (Compuesto intermedio 7.2) con 71% de rendimiento siguiendo el procedimiento general III. GC/MS: 99% de pureza, t_R 9,23 min ($t_{R(SM)}$ 9,72 min), m/z 273/275 (M, 55), 194 (36), 167 (30), 77 (100) Finnegan LCQ.

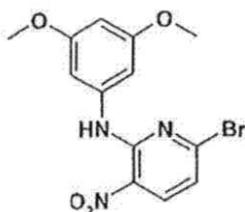


Compuesto intermedio 7.4: 3-Fenil-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

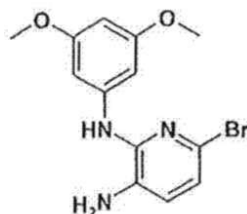
El compuesto del título se obtiene a partir de la 5-bromo-3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 7.3) con 92% de rendimiento siguiendo el procedimiento general IV. GC/MS: 97% de pureza, t_R 8,94 min ($t_{R(MP)}$ 9,23 min), m/z 221 (M, 100), 77 (58) Finnegan LCQ.

Compuesto intermedio 7.5: 3-Fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

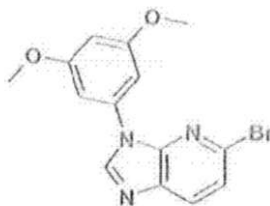
El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-fenil-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 7.4) con 36% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. GC/MS: 97% de pureza, t_R 9,20 min ($t_{R(MP)}$ 9,04 min), m/z 223 (M, 55), 195 (63), 77 (100) Finnegan LCQ.

Compuesto intermedio 8.1: 6-Bromo-3-nitro-2-(2,5-dimetoxifenil)aminopiridina (Esquema 12)

El compuesto del título se obtiene a partir de la 2,6-dibromo-3-nitropiridina disponible en el comercio y 3,5-dimetoxianilina con 85% de rendimiento siguiendo el procedimiento general I. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, t_R 10,12 min ($t_{R(MP)}$ nitropiridina) 7,98 min). GC/MS: 99% de pureza, t_R 10,88 min ($t_{R(MP)}$ nitropiridina) 7,50 min), m/z 253/255 (M, 100), 228 (72), 122 (41), 77 (53) Finnegan LCQ. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,04 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,76 (s, 6H) ppm.

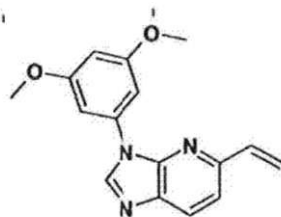
Compuesto intermedio 8.2: 6-Bromo-N²-(3,5-dimetoxifenil)piridina-2,3-diamina (Esquema 12)

El compuesto del título se obtiene a partir de la N-(5-bromo-2-nitrofenil)-N-(3,5-dimetoxifenil)amina (Compuesto intermedio 8.1) con 93% de rendimiento usando el procedimiento general II. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 96% de pureza, t_R 8,38 min ($t_{R(MP)}$ 10,12 min). GC/MS: 97% de pureza, t_R 11,47 min ($t_{R(MP)}$ 10,15 min), m/z 323/325 (M, 100), 310/308 (33), 292/294 (39) Finnegan LCQ.

Compuesto intermedio 8.3: 5-Bromo-3-(3,5-dimetoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

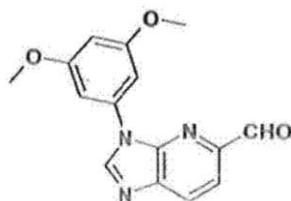
El compuesto del título se obtiene a partir de la 6-bromo-N²-(3,5-dimetoxifenil)piridina-2,3-diamina (Compuesto intermedio 8.2) con 43% de rendimiento siguiendo el procedimiento general III. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, t_R 8,51 min ($t_{R(MP)}$ 8,40 min). GC/MS: 98% de pureza, t_R

10,56 min ($t_{R(MP)}$ 11,47 min), m/z 333/335 (M, 79), 207 (100) Finnegan LCQ.



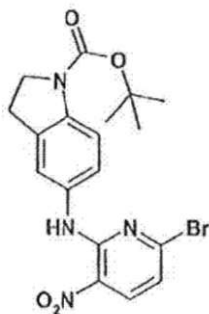
Compuesto intermedio 8.4: 3-(3,5-Dimetoxifenil)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

- 5 El compuesto del título se obtiene a partir de la 5-bromo-3-(3,5-dimetoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 8.3) con 57% de rendimiento siguiendo el procedimiento general IV. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 8,39 min ($t_{R(MP)}$ 8,51 min). GC/MS: 99% de pureza, t_R 10,36 min ($t_{R(MP)}$ 10,56 min), m/z 281 (M, 100) Finnegan LCQ.



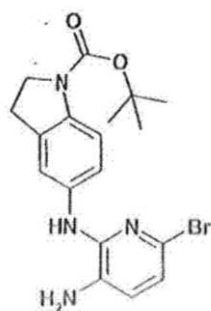
Compuesto intermedio 8.5: 3-(3,5-Dimetoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

- 10 El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-(3,5-dimetoxifenil)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 8.4) con 56% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, t_R 7,26 min ($t_{R(MP)}$ 8,39 min). GC/MS: 99% de pureza, t_R 10,32 min ($t_{R(MP)}$ 10,36 min), m/z 283 (M, 100) Finnegan LCQ.



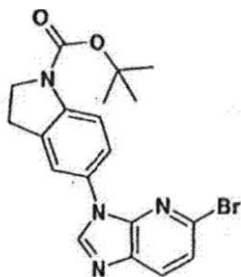
- 15 Compuesto intermedio 9.1: 5-[(6-bromo-3-nitro-piridin-2-il)amino]indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Esquema 12)

- 20 El compuesto del título se obtiene a partir del 2,6-dibromo-3-nitropiridina and 5-aminoindolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (derivado de la 5-nitroindolina obtenible en el comercio por la protección con *N*-Boc y posterior reducción del grupo nitro con $H_2/Pd/C$ en MeOH/EtOAc) con 97% de rendimiento siguiendo el procedimiento general I. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/TFA al 0,1%/H₂O al 10-85%): 99% de pureza, t_R 10,35 min ($t_{R(SM: \text{nitropiridina})}$ 6,79 min). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,16 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,86 (s ancho, 0,4H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s ancho, 0,6H), 7,31 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,03 (t ancho, 2H), 3,14 (t, 2H), 1,56 (s, 9H) ppm. MS (ESI) m/z (C₁₈H₁₉O₄BrN₄) 435,2/437,1 (M+1, 100) Finnegan LCQ.



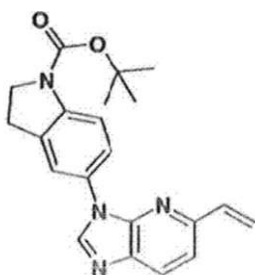
Compuesto intermedio 9.2: 5-[(3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 5 El compuesto del título se obtiene a partir de la 5-[(5-bromo-2-nitrofenil)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 9.1) con 96% de rendimiento siguiendo el procedimiento general II. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, t_R 9,86 min ($t_{R(MP)}$ 11,66 min). MS (ESI) m/z ($C_{18}H_{21}BrN_4O_2$) 405,1/407,0 ($M+1$, 100), 349,1/351,1 (82) Finnegan LCQ.



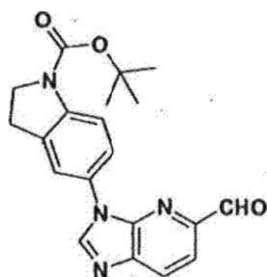
Compuesto intermedio 9.3: 5-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 10 El compuesto del título se obtiene a partir del 5-[(3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 9.2) con 91% de rendimiento siguiendo el procedimiento general III. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 97% de pureza, t_R 10,08 min ($t_{R(MP)}$ 9,85 min). MS (ESI) m/z ($C_{19}H_{19}BrN_4O_2$) 415,0/416,9 ($M+1$, 91), 359,1/361,0 (100), 315,1/317,2 (51) Finnegan LCQ.



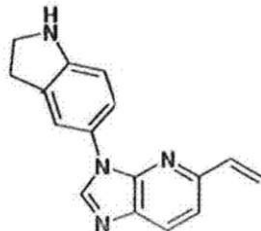
Compuesto intermedio 9.4: 5-(5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 15 El compuesto del título se obtiene a partir del 5-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 9.3) con 94% de rendimiento siguiendo el procedimiento general IV. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/TFA al 0,1%/H₂O al 10-85%): 96% de pureza, t_R 7,21 min ($t_{R(MP)}$ 8,51 min). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s ancho, 0,5H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s ancho, 0,5H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 1,55 (s, 9H) ppm.

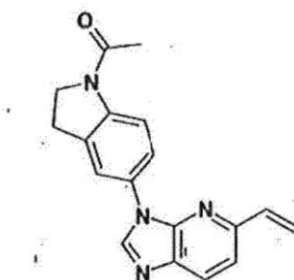


Compuesto intermedio 9.5: 5-(5-formil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 13)

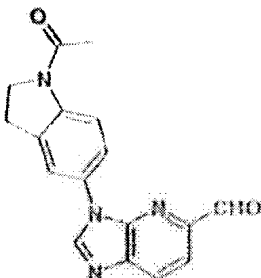
El compuesto del título se obtiene a partir del 5-(5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 9.4) con 69% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/TFA al 0,1%/H₂O al 10-85%): 96% de pureza, *t_R* 7,31 min (*t_R*(MP) 7,21 min).

Compuesto intermedio 10.1: 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

Una mezcla de 5-(5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 9.4) (9,50 g, 26,21 mmol) (compuesto intermedio 9.4), HCl 4 M en 1,4-dioxano (200 ml), 2-propanol (30 ml) y dioxano (50 ml) se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta sequedad para proporcionar 9,50 g (98% de rendimiento) de la sal de trihidrocloruro de la correspondiente amina libre. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, *t_R* 6,64 min (*t_R*(MP) 10,06 min). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,97 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,52 (t, 2H) ppm. MS (ESI) m/z (C₁₆H₁₄N₄) 263,2 (M+1, 100), 219,2 (32) Finnegan LCQ.

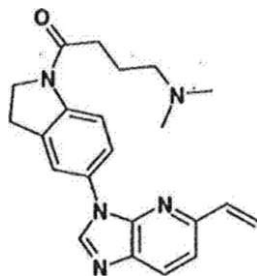
Compuesto intermedio 10.2: 3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 10.1) (150,0 mg, 0,57 mmol), ácido acético glacial (39,3 µl, 0,69 mmol), hidrocloreto de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (175,4 mg, 0,91 mmol), 4-dimetilaminopiridina 419,2 mg, 3,43 mmol) y diclorometano (10 ml) se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrae sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 139,1 mg (80%) de la amida respectiva. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, *t_R* 6,43 min (*t_R*(MP) 6,64 min). GC/MS: 96% de pureza, *t_R* 13,98 min, m/z 304 (M, 58), 262 (100), 207 (62) Finnegan LCQ.

Compuesto intermedio 10.3: 3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

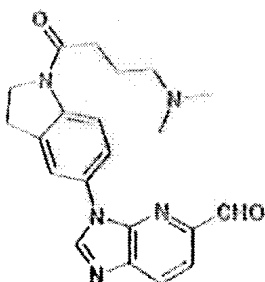
El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 10.2) con 44% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 95% de pureza, *t_R* 5,38 min (*t_R*(MP) 6,43 min). GC/MS: *t_R* 14,98 min (*t_R*(MP)

13,98 min), m/z 306 (M, 60), 264 (100) Finnegan LCQ.



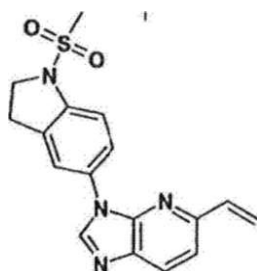
Compuesto intermedio 11.1: *N,N*-dimetil-*N*-{4-oxo-4-[5-(5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]butil}amina (Esquema 12)

- 5 Una mezcla de 3-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (48,0 mg, 0,14 mmol) (Compuesto intermedio 10.1), hidrocloreto del ácido 4-(dimetilamino)butírico (36,3 mg, 0,21 mmol), hidrocloreto de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (54,9 mg, 0,29 mmol), 4-dimetilaminopiridina (122,5 mg, 1,00 mmol) y diclorometano (8 ml) se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrae sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 50,4 mg (94%) de la amida respectiva. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAC ac. 100 mM al 10-85%): 92% de pureza, t_R 6,27 min ($t_{R(MP)}$ 6,61 min).



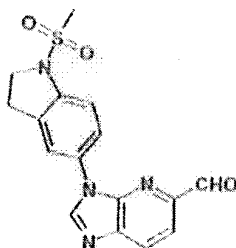
Compuesto intermedio 11.2: 3-[1-[4-(dimetilamino)butanoil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

- 15 El compuesto del título se obtiene a partir de la *N,N*-dimetil-*N*-{4-oxo-4-[5-(5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]butil}amina (Compuesto intermedio 11.1) con 45% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAC ac. 100 mM al 10-85%): 94% de pureza, t_R 5,02 min ($t_{R(MP)}$ 6,27 min).



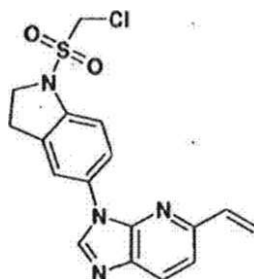
- 20 Compuesto intermedio 12.1: 3-[1-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5-vinil-3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridina (Esquema 12)

- 25 Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (2,53 g, 9,64 mmol) (Compuesto intermedio 10.1), cloruro de metanosulfonilo (1,12 ml, 14,47 mmol) y trietilamina (2,94 ml, 21,22 mmol) en diclorometano (50 ml) se agita durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 3,24 g (99%) de la sulfonamida respectiva. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAC ac. 100 mM al 10-85%): 92% de pureza, t_R 7,16 min ($t_{R(MP)}$ 6,64 min). MS (ESI) m/z ($C_{17}H_{16}N_4O_2S$) 341,1 (M+1, 100) Finnegan LCQ.



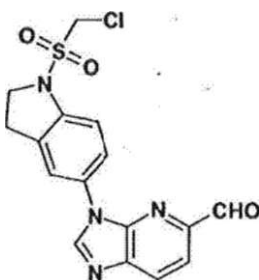
Compuesto intermedio 12.2: 3-[1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

- 5 El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-[1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Compuesto intermedio 12.1) con 60% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, t_R 6,13 min ($t_{R(MP)}$ 7,16 min).



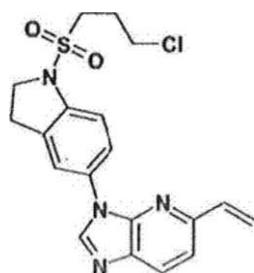
Compuesto intermedio 13.1: 3-[1-[(clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Esquema 12)

- 10 Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (2,57 g, 9,80 mmol) (Compuesto intermedio 10.1), cloruro de clorometanosulfonylo (2,00 ml, 19,59 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (11,98 ml, 68,58 mmol) en diclorometano (100 ml) se agita durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 3,61 g (98%) de la sulfonamida respectiva. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 92% de pureza, t_R 8,05 min ($t_{R(MP)}$ 6,64 min). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,28 (t, 2H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{17}H_{15}ClN_4O_2S$) 375,0 ($M+1$, 100) Finnegan LCQ.
- 15



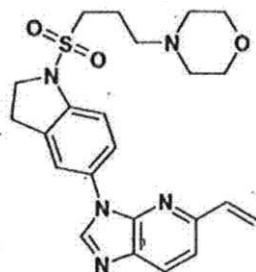
- 20 Compuesto intermedio 13.2: 3-[1-[(clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

- El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-[1-[(clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-5-vinil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (Compuesto intermedio 13.1) con 86% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 97% de pureza, t_R 7,03 min ($t_{R(MP)}$ 8,05 min). MS (ESI) m/z ($C_{16}H_{13}ClN_4O_3S$) 377,0 ($M+1$, 100) Finnegan LCQ.
- 25



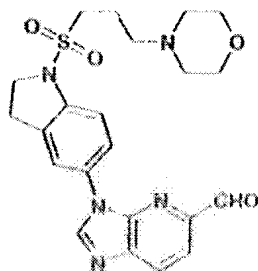
Compuesto intermedio 14.1: 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

- Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (270 mg, 1,03 mmol) (Compuesto intermedio 10.1), cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (0,25 ml, 2,06 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,08 ml, 6,18 mmol) en diclorometano (15 ml) se agita durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 351 mg (85%) de la sulfonamida respectiva. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 92% de pureza, t_R 8,44 min ($t_{R(MP)}$ 6,59 min). MS (ESI) m/z ($C_{19}H_{19}ClN_4O_2S$) 403,0 (M, 100), 294,9 (65) Finnegan LCQ.



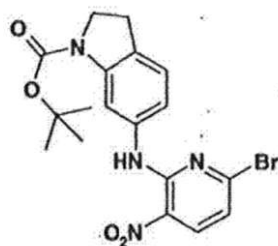
Compuesto intermedio 14.2: 3-{1-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

- Una mezcla de 3-{1-[(3-cloropropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 14.1) (351 mg, 0,87 mmol), morfolina (0,46 ml, 5,23 mmol), yoduro de potasio (144,6 mg, 0,87 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. La concentración a vacío proporciona 382 mg (97%) del respectivo derivado morfolino. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 91% de pureza, t_R 8,44 min ($t_{R(MP)}$ 8,44 min). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,40-3,18 (m, 8H), 2,36 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{23}H_{27}N_5O_3S$) 454,0 (M, 10) Finnegan LCQ.



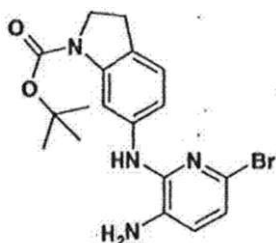
Compuesto intermedio 14.3: 3-{1-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

- El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-{1-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 14.2) con 82% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): t_R 7,55 min ($t_{R(MP)}$ 8,44 min). MS (ESI) m/z ($C_{22}H_{25}N_5O_4S$) 456,1 (M+1, 100) Finnegan LCQ.



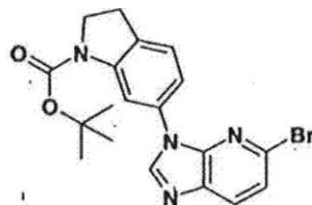
Compuesto intermedio 15.1: 6-[(5-bromo-2-nitrofenil)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 5 El compuesto del título se obtiene a partir de la 2,6-dibromo-3-nitropiridina y 6-aminoindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (obtenido a partir de la 6-nitroindolina disponible en el comercio por la protección con *N*-Boc y posterior reducción del grupo nitró con $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ en MeOH/EtOAc) con 51% de rendimiento siguiendo el procedimiento general I. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/TFA al 0,1%/ H_2O al 10-85%): 99% de pureza, t_R 10,45 min ($t_{R(\text{SM: nitropiridina})}$ 7,98 min). MS (ESI) m/z ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{BrN}_4$) 435,2/437,1 ($\text{M}+1$, 100) Finnegan LCQ.



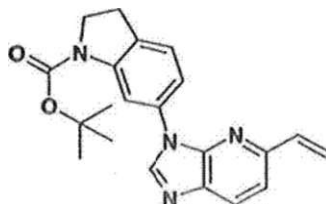
Compuesto intermedio 15.2: 6-[(3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 10 El compuesto del título se obtiene a partir del 6-[(5-bromo-2-nitrofenil)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 15.1) con 98% de rendimiento siguiendo el procedimiento general II. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 9,72 min ($t_{R(\text{MP})}$ 11,38 min). MS (ESI) m/z ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_2$) 426,8/428,9 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 87), 405,1/407,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 23), 349,1/351,0 (100), 305,1/307,1 (56) Finnegan LCQ.



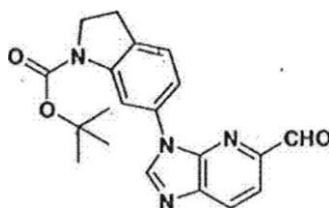
Compuesto intermedio 15.3: 6-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 15 El compuesto del título se obtiene a partir del 6-[(3-amino-6-bromopiridin-2-il)amino]indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 15.2) con 76% de rendimiento siguiendo el procedimiento general III. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 9,78 min ($t_{R(\text{MP})}$ 9,72 min). MS (ESI) m/z ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$) 415,0/416,9 ($\text{M}+1$, 74), 359,1/361,0 (100), 315,1/317,2 (51) Finnegan LCQ.



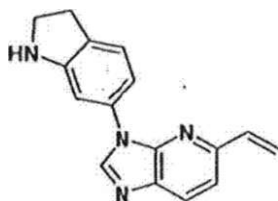
Compuesto intermedio 15.4: 6-(5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12)

- 20 El compuesto del título se obtiene a partir del 6-(5-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 15.3) con 69% de rendimiento siguiendo el procedimiento general IV. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 9,76 min ($t_{R(\text{MP})}$ 9,78 min). MS (ESI) m/z ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$) 363,0 ($\text{M}+1$, 100), 307,0 (92) Finnegan LCQ.



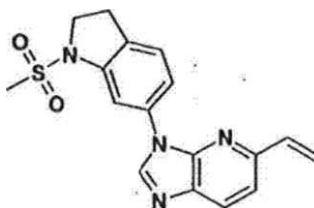
Compuesto intermedio 15.5: 6-(5-formil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato terc-butilo (Esquema 13)

El compuesto del título se obtiene a partir del 6-(5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto intermedio 15.4) con 95% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 88% de pureza, t_R 8,61 min ($t_{R(MP)}$ 9,76 min). MS (ESI) m/z ($C_{20}H_{20}N_4O_3$) 365,1 ($M+1$, 100) Finnegan LCQ.



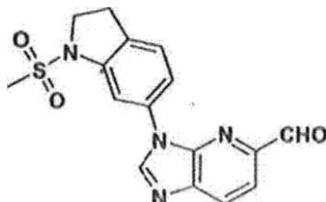
Compuesto intermedio 16.1: 3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

Una mezcla de 6-(5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,90 g, 13,52 mmol) (Compuesto intermedio 15.3), HCl 4 M en 1,4-dioxano (200 ml), 2-propanol (30 ml) y dioxano (50 ml) se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta sequedad para proporcionar 4,00 g (99% de rendimiento) de la sal de monohidrocloreto de la correspondiente amina libre. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 7,06 min ($t_{R(MP)}$ 9,78 min). MS (ESI) m/z ($C_{16}H_{14}N_4$) 263,3 ($M+1$, 100) Finnegan LCQ.



Compuesto intermedio 16.2: 3-[1-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Esquema 12)

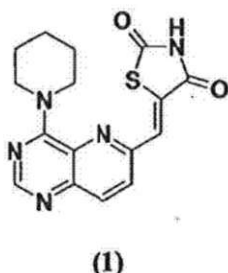
Una disolución de 3-(2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 16.1) (1,10 g, 4,19 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,65 ml, 8,39 mmol) y trietilamina (3,49 ml, 25,16 mmol) en diclorometano (50 ml) se agita durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se extrae sucesivamente con disolución acuosa saturada de cloruro amónico y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar 1,40 g (98%) de la sulfonamida respectiva. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 7,03 min ($t_{R(MP)}$ 7,06 min). MS (ESI) m/z ($C_{17}H_{16}N_4O_2S$) 341,0 ($M+1$, 100) Finnegan LCQ.



Compuesto intermedio 16.3: 3-[1-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (Esquema 13)

El compuesto del título se obtiene a partir de la 3-[1-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto intermedio 16.2) con 99% de rendimiento siguiendo el procedimiento general V. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 93% de pureza, t_R 6,09 min ($t_{R(MP)}$ 7,03 min). MS (ESI) m/z ($C_{16}H_{14}N_4O_3S$) 343,0 ($M+1$, 100) Finnegan LCQ.

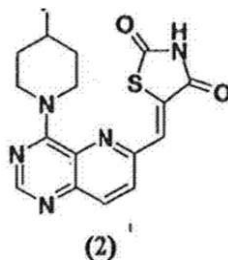
Ejemplo 1: sal de potasio de la (5Z)-5-[[4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1) (Esquema 2)



Una mezcla de 2,4-tiazolidinadiona (3,4 g; 29,1 mmol; 1,80 eq.), pirrolidina (269,80 μ l; 3,2 mmol; 0,2 eq.) en MeOH (50 ml) se calentó a 70°C. Se añadió lentamente una disolución de 4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (Compuesto intermedio 1.7) (3,9 g; 16,2 mmol; 1 eq.) en MeOH (50 ml) a lo largo de 1,5 horas a 70°C. Después de 2 h calentando a reflujo después de la adición, la reacción se había completado. Se formó un precipitado. La mezcla de reacción caliente se filtró y el sólido se lavó con MeOH frío para dar la (5Z)-5-[[4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1) (2,70 g; 48%) en forma de un sólido naranja con 98% de pureza por HPLC.

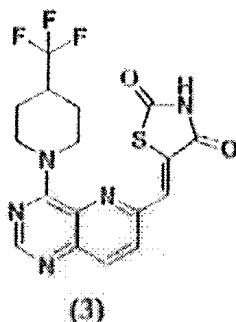
La (5Z)-5-[[4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (2,7 g; 8,1 mmol; 1 eq.) se suspendió en THF (80 ml) y agua (80 ml). Se añadió hidróxido de potasio (16,2 ml; 0,50 M; 8,1 mmol; 1 eq.) y la disolución se filtró a través de algodón y se aclaró con agua. Después de liofilización, la sal de potasio de la (5Z)-5-[[4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (1) (3,06 g, 98%) se aisló en forma de un sólido amarillo con 99,36% de pureza por HPLC. Cantidad: 3,06 g; Rendimiento: 99%; Punto de fusión: 319°C; Fórmula: $C_{16}H_{14}O_2SN_5K$; IR (solo) ν 3355,1, 2932,9, 2852,7, 1674,1, 1519,6 cm^{-1} ; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,68 (s1, 6H), 4,34 (s1, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,93 (d, J=9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H); HPLC H_2O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=2,07; 99,10; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,36; 342,04 (M+1); 340,08 (M-1).

Ejemplo 2: sal de potasio de la (5Z)-5-[[4-(4-fluoro-1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (2) (Esquema 2)



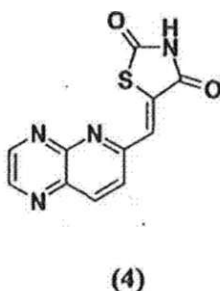
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito para el Ejemplo 1, usando el compuesto intermedio 2.1, 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído. Después de liofilización, se aisló la sal de potasio de la (5Z)-5-[[4-(4-fluoro-1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (2) en forma de un sólido naranja con 98,8% de pureza por HPLC; Fórmula: $C_{16}H_{13}FO_2SN_5K$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,86 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 4,39 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,97 (d, J=9 Hz, 1H), 8,07 (d, J=9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H); HPLC (H_2O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=1,92; 98,76; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,27; 360,07 (M+1); 358,07 (M-1).

Ejemplo 3: sal de potasio de la (5Z)-5-[[4-[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (3) (Esquema 2)



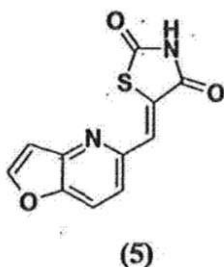
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito para el Ejemplo 1, usando el compuesto intermedio 3.1, 4-(4-(trifluorometil)-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído. Después de liofilización, se aisló la sal de potasio de la (5Z)-5-([4-(4-(trifluorometil)-1-piperidinil]pirido[3,2-d]pirimidin-6-il)metilen)-1,3-tiazolidina-2,4-diona (3) en forma de un sólido naranja con 99,5% de pureza por HPLC; Fórmula: $C_{17}H_{13}O_2SF_3N_5.K$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,39 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 5,44 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,76 (d, J=9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H); HPLC (H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=244; 80,47; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,55; 410,09 (M+1); 408,09 (M-1).

Ejemplo 4: 5-Pirido[2,3-b]pirazin-6-ilmetilen-tiazolidina-2,4-diona (4) (Esquema 3)



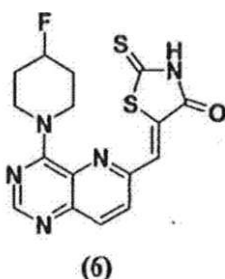
El pirido[2,3-b]pirazina-6-carbaldehído (Compuesto intermedio 4.4) (300 mg, 1,89 mmol, 1 eq.), 2,5-tiazolidinadiona (397 mg, 3,4 mmol, 1,8 eq.) y pirrolidina (0,03 ml, 0,38 mmol, 0,2 eq.) se calentaron en metanol (10 ml) durante 3 h a 65°C. Cuando la reacción había acabado, se añadió agua (3 ml) y el correspondiente precipitado marrón se separó por filtración, se lavó con metanol, agua y después éter dietílico para dar 200 mg del compuesto (4) esperado puro. A partir de la base libre (200 mg, 0,78 mmol, 1 eq.), se sintetizó una sal de potasio usando KOH (1 M, V=0,78 ml, 1 eq.) para dar 231 mg de la correspondiente sal de potasio. Cantidad: 231 mg (sal de potasio); Rendimiento: 41%; Fórmula: $C_{11}H_6O_2SN_4.K$; de pureza por HPLC: 98,7%; HPLC H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%): Rt (min); Área %=1,89 min; 98,7%; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=8 Hz), 8,02 (d, 1H, J=8 Hz), 7,52 (s, 1H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 0,76 min, 259,07 (M+1).

Ejemplo 5: 5-Furo[3,2-b]piridin-5-ilmetilen-tiazolidina-2,4-diona (5) (Esquema 4)



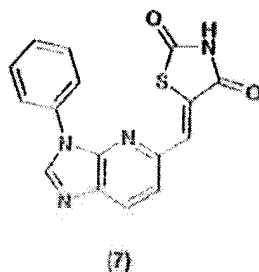
Una disolución de 2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridina-5-carbaldehído (Compuesto intermedio 5.2) (130 mg; 0,59 mmol; 1 eq.), 2,4-tiazolidinadiona (125 mg; 1,07 mmol; 1,8 eq.) y beta-alanina (95 mg; 1,07 mmol; 1,8 eq.) en ácido acético (2 ml) se calentó a 100°C durante 7 h. Se añadió agua y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para proporcionar un sólido (pureza: 98,14%, rendimiento: 25%). Después, se disolvió la (5Z)-5-([2-(trimetilsilil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilen)-1,3-tiazolidina-2,4-diona (41 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) en MeOH (5 ml). Se añadió NaOH (5 N acuoso) (150,00 μ l). La disolución se agitó a t.a. Después de 24 horas la reacción se había completado. Se añadió AcOH (1 ml) y la disolución se concentró a vacío. Se añadió agua y el precipitado se filtró, se lavó con agua, Et₂O y MeOH para proporcionar un sólido (5). A partir de la base libre (24 mg, 0,097 mmol, 1 eq.) se sintetizó una sal de potasio usando KOH (1 M, V=0,097 ml, 1 eq.) proporcionando 24 mg de la correspondiente sal de potasio. Cantidad: 24 mg (sal de potasio); Rendimiento: 75%; Fórmula: $C_{11}H_6N_2O_3S.K$; Pureza por HPLC: 98,03%; HPLC (H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%). Rt (min); Área %=2,96 min; 98,03%; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=9 Hz), 7,51 (d, 1H, J=9 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,13 (s, 1H); LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,31 min, 246,95 (M+1).

Ejemplo 6: 5-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidin-6-ilmetilen]-2-tioxo-tiazolidin-4-ona (Esquema 2)



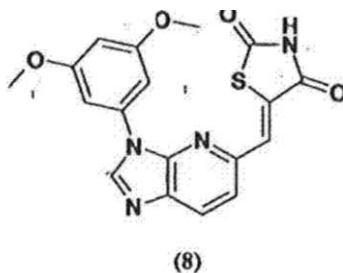
El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito para el Ejemplo 1, usando rodanina (en lugar de tiazolidinadiona) y el compuesto intermedio 2.1, 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído. Después de liofilización, se aisló la sal de potasio de la 5-[(4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-d]pirimidin-6-ilmetilen]-2-thioxo-tiazolidin-4-ona (6) en forma de un sólido naranja con 95,5% de pureza por HPLC; Fórmula: $C_{16}H_{13}FOS_2N_5.K$; RMN 1H (DMSO- d_6) δ 1,89 (m, 4H), 4,42 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,07 (d, J=9 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H); HPLC H₂O TFA al 0,1%-ACN TFA al 0,05%: Rt (min); Área %=2,37 min; 95,54%; LC-MS: M/Z ESI: Rt (min) 1,38 min; 376,11 (M+1); 374,11 (M-1).

Ejemplo 7: (5Z)-5-[(3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



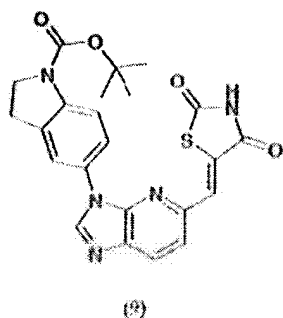
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído con 55% de rendimiento siguiendo el procedimiento general descrito para el Ejemplo 1. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 96% de pureza, t_R 4,95 min. MS (ESI) m/z ($C_{16}H_{10}N_4O_2S$) 361,2 (M+K⁺, 100). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,97 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,70-7,45 (m, 5H).

Ejemplo 8: Preparación de la (5Z)-5-[(3-(3,5-dimetoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



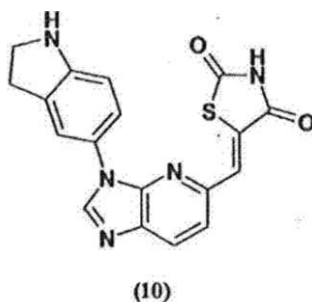
El compuesto del título se obtiene a partir del 3-(3,5-dimetoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído con 85% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 96% de pureza, t_R 5,12 min ($t_{R(MP)}$ 7,26 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,90 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (s, 6H).

Ejemplo 9: 5-{5-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 5)



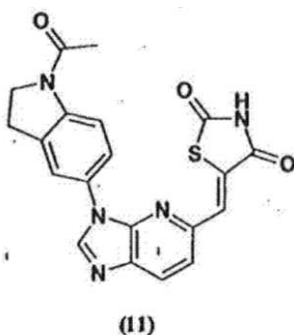
El compuesto del título se obtiene a partir del 5-(5-formil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo con 65% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/TFA al 0,1%/H₂O al 10-85%): 94% de pureza, *t_R* 6,50 min (*t_R*(MP) 7,31 min). RMN ¹H (JEOL 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (s ancho, 0,5H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s ancho, 0,5H), 7,58 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,06 (t ancho, 2H), 3,24 (t, 2H), 1,54 (s, 9H) ppm. MS (ESI) *m/z* (C₂₃H₂₀N₅O₄S) 464,1 (M+1, 100), 408,1 (60) Finnegan LCQ.

Ejemplo 10: (5*Z*)-5-[[3-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



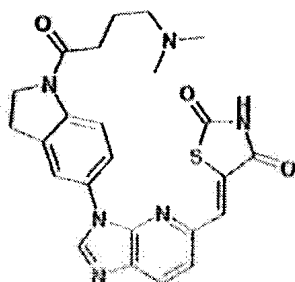
Una mezcla de 5-{5-[(*Z*)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il}indolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,0 mg, 75,5 mmol) (Ejemplo 9), HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y 2-propanol (1 ml) se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta sequedad, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar 27,3 mg (89% de rendimiento) de la sal de monohidrocloreto de la correspondiente amina libre. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, *t_R* 4,44 min (*t_R*(MP) 6,23 min). RMN ¹H (JEOL 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,97 (s ancho, 4H), 3,74 (t, 2H), 3,22 (t, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* (C₁₈H₁₃N₅O₂S) 364,1 (M+1, 100), 329,2 (21) Finnegan LCQ.

Ejemplo 11: (5*Z*)-5-[[3-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



El compuesto del título se obtiene a partir del 3-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído (compuesto intermedio 10.3) con 55% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, *t_R* 4,46 min (*t_R*(MP) 5,38 min). RMN ¹H (JEOL 400 MHz, DMSO-*d*₆, 65°C) δ 12,23 (s ancho, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,22 (s ancho, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,23 (s, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z* (C₂₀H₁₅N₅O₃S) 406,3 (M+1, 100) Finnegan LCQ.

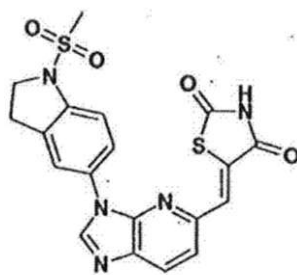
Ejemplo 12: (5Z)-5-[(3-{1-[4-(dimetilamino)butanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona



(12)

El compuesto del título se obtiene a partir del 3-[1-[4-(dimetilamino)butanoil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (compuesto intermedio 11.2) con 78% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 98% de pureza, t_R 4,14 min ($t_{R(MP)}$ 5,02 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s ancho, 3H), 4,23 (t, 2H), 3,45 (s ancho, mH), 3,31 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,52 (s, 6H), 1,88 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{24}H_{24}N_6O_3S$) 477,1 (M+1, 100), 432,2 (49), 272,3 (19), 260,4 (21) Finnegan LCQ.

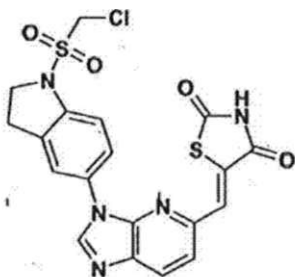
Ejemplo 13: (5Z)-5-[(3-[1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



(13)

El compuesto del título se obtiene a partir del 3-[1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (compuesto intermedio 12.2) con 62% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 4,80 min ($t_{R(MP)}$ 6,13 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{19}H_{15}N_5O_4S_2$) 442,1 (M+1, 100), 363,0 (27), 291,3 (22).

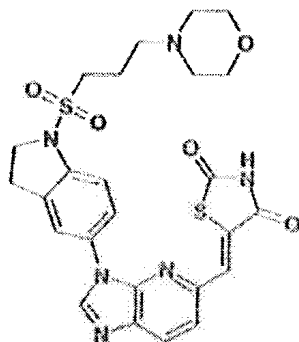
Ejemplo 14: Preparación de la (5Z)-5-[(3-[1-[(clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



(14)

El compuesto del título se obtiene a partir del 3-[1-[(clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbaldehído (compuesto intermedio 13.2) con 60% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 5,37 min ($t_{R(MP)}$ 7,03 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,30 (t, 2H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{19}H_{14}ClN_5O_4S_2$) 477,0 (M+1, 100) Finnegan LCQ.

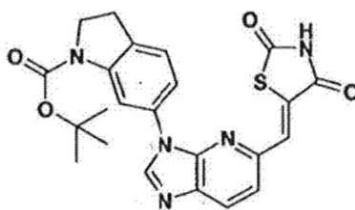
Ejemplo 15: (5Z)-5-[(3-{1-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



(15)

El compuesto del título se obtiene a partir del 3-{1-[(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído con 39% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): t_R 5,50 min ($t_{R(MP)}$ 7,55 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, 12H), 2,18 (m, 2H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{23}H_{27}N_5O_3S$) 454,0 (M, 10) Finnegan LCQ.

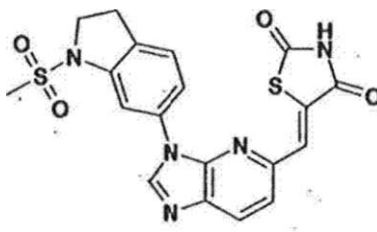
Ejemplo 16: 6-{5-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-iliden)metil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il}indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Esquema 5)



(16)

El compuesto del título se obtiene a partir del 6-(5-formil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo con 22% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 6,49 min ($t_{R(MP)}$ 8,61 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,02 (d ancho, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{23}H_{20}N_5O_4S$) 464,0 (M+1, 100), 408,1 (42) Finnegan LCQ.

Ejemplo 17: (5Z)-5-[(3-{1-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il)metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (Esquema 5)



(17)

El compuesto del título se obtiene a partir del 3-[1-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído con 29% de rendimiento siguiendo el procedimiento general VI. HPLC (a lo largo de 10 min MeCN/NaOAc ac. 100 mM al 10-85%): 99% de pureza, t_R 4,68 min ($t_{R(MP)}$ 6,09 min). RMN 1H (JEOL 400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,15 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z ($C_{19}H_{15}N_5O_4S_2$) 442,0 (M+1, 100), 362,8 (21) Finnegan LCQ.

Ejemplo 18: Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a los siguientes ensayos:

a) Ensayo de la lípido quinasa PI3K de alto rendimiento (ensayo de unión):

La eficacia de los compuestos de la invención en la inhibición de la fosforilación de lípidos inducida por la PI3K se puede ensayar en el siguiente ensayo de unión.

- 5 El ensayo combina la tecnología del ensayo de centelleo por proximidad (SPA, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policationico) para unir fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de centelleo por proximidad se basa en las propiedades de isótopos que emiten débilmente (tales como ^3H , ^{125}I , ^{33}P). El recubrimiento de perlas de SPA con neomicina permite la detección de sustratos lipídicos fosforilados después de incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las perlas de SPA por su unión específica a la neomicina.

10 En una placa MTP de 384 pocillos que contiene 5 μl del compuesto de ensayo de fórmula (I) (solubilizado con DMSO al 6%; compuesto de ensayo 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,001 μM), se añaden los siguientes componentes de ensayo. 1) 5 μl (58 ng) de GST-PI3K γ recombinante humana (en Hepes 40 mM, pH 7,4, DTT 1 mM y etilenglicol al 5%), 2) 10 μl de micelas de lípidos y 3) 10 μl de tampón de quinasa ($[\text{P}^{33}]\text{-ATP}$ 45 μM /60 nCi, MgCl_2 30 mM, DTT 1 mM, β -Glicerofosfato 1 mM, Na_3VO_4 100 μM , colato de Na al 0,3%, en Hepes 40 mM, pH 7,4). Después de incubación a temperatura ambiente durante 180 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene por adición de 60 μl de una disolución que contiene 100 μg de perlas de PVT SPA recubiertas con neomicina en PBS que contiene ATP 10 mM y EDTA 5 mM. El ensayo se incuba más a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las perlas de SPA-neomicina. Después de precipitación de las perlas de PVT SPA recubiertas con neomicina durante 5 minutos a 1500 x g, se cuantifica el Ptlms(3)P radiactivo por recuento de centelleo en un contador de placa Wallac MicroBetaTM.

20 Los valores indicados en la siguiente tabla I se refieren a la CI_{50} (nM) con respecto a la PI3K γ , es decir, la cantidad necesaria para lograr 50% de inhibición de dicho objetivo. Dichos valores muestran una potencia inhibidora considerable de los compuestos de tiazol con respecto a la PI3K γ .

25 Los ejemplos de actividades inhibitoras para los compuestos de la invención se presentan en la tabla I.

Tabla I: valores de CI_{50} de derivados de tiazol contra PI3K γ

Ejemplo n°	PI3K γ CI_{50} (nM)
1	4
3	6
4	20
5	35
6	2
8	10
12	7
15	20

b) ELISA basado en células para el seguimiento de la inhibición de la PI3K:

30 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de Akt/PKB inducida por PI3K se puede ensayar en el siguiente ensayo basado en células.

Medición de la fosforilación de Akt/PKB en macrófagos después de estimulación con el complemento 5a: Raw 264: se cultivan macrófagos Raw 264-7 (cultivados en medio DMEM-F12 que contiene suero de ternero fetal al 10% y antibióticos) con 20.000 células/pocillo en una placa MTP 96 24 h antes de la estimulación celular. Antes de la estimulación con el complemento 5a 50 mM durante 5 minutos, se priva a las células de suero durante 2 h, y se tratan previamente con inhibidores durante 20 minutos. Después de la estimulación, la células se fijan en formaldehído al 4% durante 20 minutos y se lavan 3 veces en PBS que contiene Triton X-100 al 1% (PBS/Triton). Se bloquea la peroxidasa endógena mediante una incubación de 20 minutos en H_2O_2 al 0,6% y azida sódica al 0,1% en PBS/Triton y se lava 3 veces en PBS/Triton. Las células después se bloquean por incubación 60 minutos con suero de ternero fetal al 10% en PBS/Triton. Después se detecta el Akt/PKB fosforilado mediante incubación durante una noche a 4°C con el primer anticuerpo (dirigido contra fosfoerina 473 Akt IHC, señalización celular) diluido 800 veces en PBS/Triton, que contiene albúmina de suero bovino (BSA) al 5%. Después de 3 lavados en PBS/Triton, las células se incuban durante 60 minutos con un anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado con peroxidasa (dilución 1/400 en PBS/Triton, que contiene BSA al 5%), se lavan 3 veces en PBS/Triton, y 2 veces en PBS y se incuban más en 100 μl de disolución de reactivo y sustrato (R&D) durante 20 minutos. La reacción se detiene por adición de 50 μl de SO_4H_2 1 M y se lee la absorbancia a 450 nm.

Los valores indicados en la siguiente Tabla II reflejan el porcentaje de inhibición de la fosforilación de AKT

comparado con el nivel basal. Dichos valores muestran un efecto claro de los compuestos de tiazol en la activación de la fosforilación de AKT en macrófagos.

Los ejemplos de actividades inhibitoras de los compuestos de la invención se presentan en la siguiente tabla II.

Tabla II: valores de CI_{50} de derivados de tiazol en ensayo celular

Ejemplo n°	Ensayo celular (P-Akt, Elisa) CI_{50} (nM)
1	<10
3	<10

5

Ejemplo 19: Modelo de reclutamiento celular de la cavidad peritoneal inducido por tioglicolato

La eficacia in vivo de los compuestos de la invención en la inhibición de la migración de leucocitos por estimulación intraperitoneal de tioglicolato, se puede ensayar con el siguiente ensayo.

Protocolo experimental:

- 10 Ratones C3H hembras de 8-10 semanas de edad, se dejaron en ayunas durante 18 horas. 15 minutos antes de la inyección intraperitoneal de tioglicolato (al 1,5%, 40 ml/kg), los ratones se trataron por vía oral con piridin-metilen-azolidinonas de fórmula (I). Los ratones de control recibieron CMC/Tween como vehículo (10 ml/kg). Después, los ratones se sacrificaron por inhalación de CO_2 y la cavidad peritoneal se lavó dos veces con 5 ml de PBS/EDTA 1 mM enfriado con hielo. Los lavados se hicieron 4 h y 48 h después de la estimulación con tioglicolato para evaluar el reclutamiento de neutrófilos o macrófagos, respectivamente. Los leucocitos (neutrófilos, linfocitos o macrófagos) se
- 15 contaron usando un Beckman Coulter® ACT 5diff™. Se usó dexametasona como fármaco de referencia.

Ejemplo 20: Preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1 - Comprimidos

- 20 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla en forma de polvo seco con gelatina seca como aglutinante en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg, de compuesto de piridin-metilen-azolidinona activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

- 25 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla en forma de polvo seco con almidón como diluyente en una relación en peso de aproximadamente 1:1. La mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de piridin-metilen-azolidinona activo por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

- 30 Se mezclan un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg), se pasan por un tamiz U.S. estándar n° de malla 10, y después se mezclan con una disolución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato sódico (10 mg), saborizante y colorante con agua y se añaden con agitación. Después, se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 4 - Comprimidos

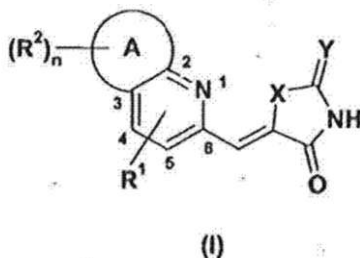
- 35 Un compuesto de fórmula (I) se mezcla en forma de polvo seco con gelatina seca como aglutinante en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de piridin-metilen-azolidinona activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

- 40 Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de disolución salina tamponada, con una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con la fórmula (I):



5 en la que R¹ se selecciona de H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, alcoxi-alquilo(C₁-C₆), alcoxycarbonilo, acilo, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, alcoxi y amino;

R² se selecciona de H; halógeno; alquilo C₁-C₆; alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; arilo; heteroarilo; cicloalquilo C₃-C₈; heterocicloalquilo C₃-C₈; aril-alquilo(C₁-C₆); heteroaril-alquilo(C₁-C₆); cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), heterocicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆); alcoxi-alquilo(C₁-C₆); alcoxycarbonilo; acilo; sulfonilo; sulfanilo; sulfinilo; alcoxi y amino;

10 X se selecciona de S, NH y O;

Y se selecciona de O, S y NR³, en el que R³ se selecciona de H, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, aril-alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido, ciano y sulfonilo opcionalmente sustituido;

A es un grupo heteroarilo;

15 n es un número entero seleccionado de 1 y 2;

así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es H.

3.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² es H.

20 4.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² es heterocicloalquilo C₃-C₈.

5.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² se selecciona de arilo y heteroarilo.

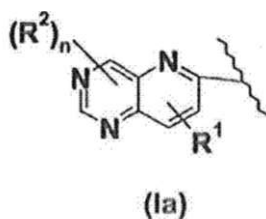
25 6.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es S.

7.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y es O.

8.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y es S.

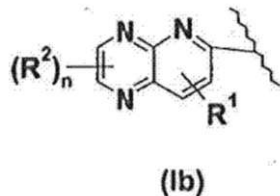
30 9.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 1.

10.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (Ia):



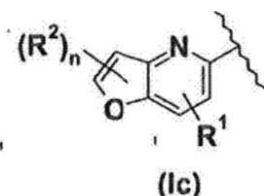
en el que R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

11.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que A junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (lb):



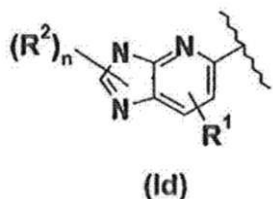
5 en el que R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

12.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que A junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (lc):



en el que R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

10 13.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que A junto con el anillo de piridina forma el siguiente grupo (ld):



en el que R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

15 14.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^1 es H; R^2 es heterocicloalquilo C_3-C_8 ; X es S; Y es O o S, y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (la).

15.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es H; X es S; Y es O y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (lb).

20 16.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es H; X es S; Y es O y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (lc).

17.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es H; X es S; Y es O y A junto con el anillo de piridina forma un grupo de fórmula (ld).

18.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del siguiente grupo:

- 25 (5Z)-5-[[4-(1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
 (5Z)-5-[[4-(4-fluoro-1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilene]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
 (5Z)-5-[[4-(4-(trifluorometil)-1-piperidinil)pirido[3,2-d]pirimidin-6-il]metilen]-1,3-tiazolidina-2,4-diona;
 5-Pirido[2,3-b]pirazin-6-ilmetilen-tiazolidina-2,4-diona;
 5-Furo[3,2-b]piridin-5-ilmetilen-tiazolidina-2,4-diona;
 30 5-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2 d]pirimidin-6-ilmetilen]-2-tioxa-tiazolidin-4-ona;
 5-(3-Fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen)-tiazolidina-2,4-diona;
 5-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
 Éster terc-butílico del ácido 5-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;
 35 5-[3-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;
 5-[3-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-metilen]-tiazolidina-2,4-diona;
 5-[3-[1-(4-Dimetilamino-butil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilmetilen]-tiazolidina-2,4-diona;

5-[3-(1-Metanosulfonyl-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona;
 5-[3-(1-Clorometanosulfonyl-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona;
 5-[3-[1-(3-Morfolin-4-il-propano-1-sulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona;

5 Éster terc-butílico del ácido 6-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;

5-[3-(1-Metanosulfonyl-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona

19.- Un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18, para usar como un medicamento.

10 20.- Uso de un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18, así como mezclas de estos, para preparar un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, rechazo de injerto o lesiones pulmonares.

15 21.- Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral tal como meningitis o encefalitis.

22.- Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular o afecciones isquémicas.

20 23.- Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, hipertensión o vasoconstricción.

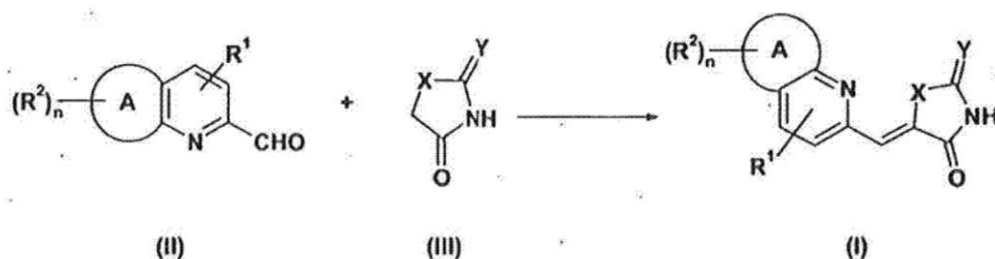
24.- Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis por choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, accidente cerebrovascular o afecciones isquémicas, isquemia-reperusión, agregación/activación de plaquetas, atrofia/hipertrofia del músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejidos de cáncer, angiogénesis, metástasis invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, sepsis, trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón o inflamación de las vías aéreas pulmonares en general.

30 25.- Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24 para la modulación, en particular para la inhibición, de la actividad de la PI3 quinasa.

26.- Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicha PI3 quinasa es una PI3 quinasa γ .

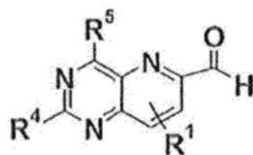
35 27.- Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo, diluyente o excipiente para el mismo farmacéuticamente aceptable.

28.- Un procedimiento para preparar un derivado de piridin-metilen-azolidinona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un derivado de fórmula (III) en presencia de una base:



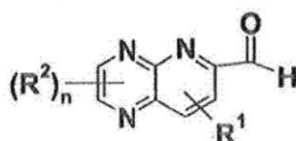
40 en las que R^1 , R^2 , A, X, Y y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

29.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula (IIa), (IIb), (IIc) y (IId):



(IIa)

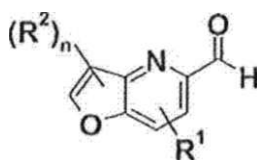
en la que R^4 se selecciona de H y R^2 ; R^5 es un grupo R^2 en el que el primer átomo unido al anillo de pirimidina se selecciona de C, N, S y O y en la que cuando R^4 es NH_2 , R^5 no es NH_2 ; R^1 , R^2 y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes;



(IIb)

5

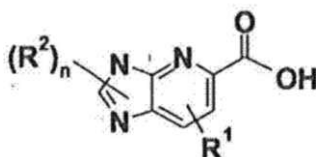
en la que R^1 , R^2 y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes;



(IIc)

en la que R^1 , R^2 y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes y en la que al menos uno de R^1 o R^2 no es H; y

10



(IIId)

en la que R^1 , R^2 y n son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes y con la condición de que el compuesto de fórmula (IIId) no es el 2-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxaldehído.

30.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 seleccionado del grupo:

- 15 4-Piperidin-1-il-pirido[3,2-*d*]pirimidina-6-carbaldehído;
 4-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-pirido[3,2-*d*]pirimidina-6-carbaldehído;
 4-(4-Metil-piperidin-1-il)-pirido[3,2-*d*]pirimidina-6-carbaldehído;
 Pirido[2,3-*b*]pirazina-6-carbaldehído;
 2-Trimetilsilanil-furo[3,2-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 20 3-Fenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 3-(3,5-Dimetoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 5-(5-Formil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 3-{1-[4-(Dimetilamino)butanoil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 25 3-[1-(Metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 3-{1-[(Clorometil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 3-{1-[(3-Morfolin-4-ilpropil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído;
 6-(5-Formil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-3-il)indolina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-[1-(Metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carbaldehído.