

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 047**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09804973 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2308877**

54 Título: **Derivados de imidazopiridin-2-ona**

30 Prioridad:

05.08.2008 JP 2008201670
27.03.2009 JP 2009078540

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

07.05.2014

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

OHTSUKA, MASAMI;
HAGINOYA, NORIYASU;
ICHIKAWA, MASANORI;
MATSUNAGA, HIRONORI;
SAITO, HIRONAO;
SHIBATA, YOSHIHIRO y
TSUNEMI, TOMOYUKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 459 047 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridin-2-ona

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto o la sal como principio activo, que tiene un efecto de inhibición de la actividad cinasa de mTOR.

Técnica anterior

La diana en células de mamíferos de la rapamicina (mTOR) es una serina/treonina cinasa de 289 kD identificada como una diana de rapamicina, un agente antimicrobiano macrólido.

- 10 mTOR (a la que también se hace referencia como FRAP, RAPT1 o RAFT1) se expresa en casi todos los órganos y tejidos y está implicada en el sistema de señalización PI3K-Akt. mTOR forma complejos mTORC1 y mTORC2 junto con proteínas adaptadoras tales como raptor y rictor, respectivamente, y transduce señales extracelulares. mTORC1 activa la traducción de proteínas relacionadas con el cáncer (tales como ciclina D1, myc y HIF-1 α) mediante la fosforilación de sus dianas corriente abajo tales como S6K y 4EBP-1. Por otro lado, se asume que mTORC2 activa señales de supervivencia de células cancerosas mediante la fosforilación de su diana corriente abajo Ser473 de Akt.

Desde el punto de vista clínico, también se ha observado que el sistema de señalización de mTOR se encuentra potenciado en muchos tipos de cáncer, incluyendo cáncer renal, osteosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de hígado.

- 20 La rapamicina, un inhibidor de mTOR, se une intracelularmente a FKBP12 (proteína de unión a FK-506) y forma un complejo. El complejo rapamicina/FKBP12 se une a mTOR; se asume que la actividad cinasa de mTOR es inhibida por esta unión, y como resultado también lo hace la síntesis de proteínas y la proliferación celular. Se ha informado de hecho que la rapamicina tiene un efecto antitumoral en pacientes con tumores. En la actualidad se han llevado a cabo ensayos clínicos para inhibidores de mTOR que incluyen CCI-779, un derivado de la rapamicina.

- 25 Como se ha descrito antes, se cree que mTOR es una diana molecular eficaz para el tratamiento del cáncer, y que compuestos que tienen un efecto de inhibición de la actividad cinasa de mTOR (en lo sucesivo denominada actividad inhibidora de mTOR) pueden ser farmacológicamente útiles en el tratamiento del cáncer, en particular, para cánceres con una señalización potenciada de mTOR, por ejemplo, cánceres con mutaciones LKB o mutaciones TSC2 o cánceres con PTNE inactivada (Referencias no de patente 1 a 3).

- 30 Se conocen compuestos tales como derivados de piridopirimidina y derivados de imidazopirazina que inhiben la actividad mTOR.

Lista de citas**Referencias de patentes**

Referencia de patentes 1: documento WO 2008/051493

Referencia de patentes 2: documento WO 2008/023161

- 35 **Referencia no de patentes**

Referencia no de patentes 1: Science, vol. 307, n.º 18, 1098-1101, 2005

Referencia no de patentes 2: Nature, vol. 441, n.º 25, 424-430, 2006

Referencia no de patentes 3: Drug Discovery Today, vol. 12, n.º 3/4, 112-124, 2007

Sumario de la invención

- 40 **Problema técnico**

Como resultado de llevar a cabo estudios extensivos relacionados con compuestos que tienen actividad inhibidora de mTOR, los autores de la presente invención han descubierto que un compuesto, representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, inhibe de forma potente la actividad cinasa de mTOR con un efecto inhibidor de proliferación celular excelente. Así, los autores han completado la presente invención.

- 45 En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga una excelente actividad inhibidora de mTOR.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica o un inhibidor de mTOR, en

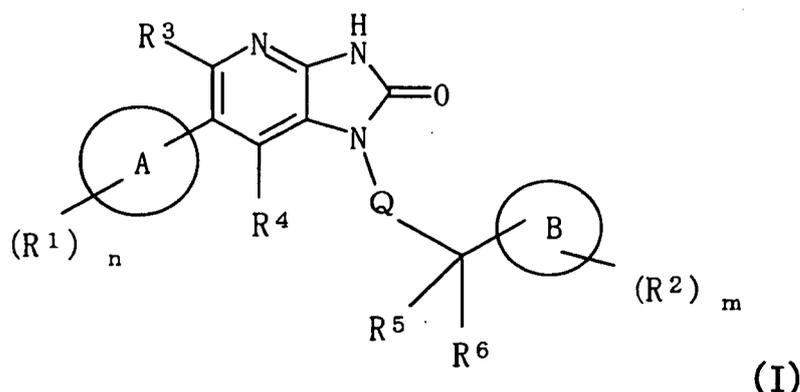
particular, un agente antitumoral, que comprende el compuesto la sal farmacológicamente aceptable del mismo antes citados, como principio activo.

Medios para solucionar el problema

De forma específica, la presente invención se refiere a:

- 5 (1) Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 1]



en la que en la fórmula general (I),

- 10 (R¹)_n-A es un grupo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o un grupo 3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo,

- 15 B es un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 7 miembros y puede contener 1 o 2 átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de nitrógeno, grupos sulfonilo y/o grupos sulfonilo como constituyentes del anillo

B puede tener los mismo o diferentes m R²s como sustituyentes, R² es un sustituyente presente en un átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma B,

- 20 R² es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄ (donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C₁₋₄), un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄, un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₄-carbonilo y -NR^{10a}R^{10b} cuando R² es un sustituyente presente en un átomo de carbono que forma B, y R² es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ (donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C₁₋₄), un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄, un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₄-carbonilo y -NR^{10a}R^{10b} cuando R² es un sustituyente presente en un átomo de nitrógeno que forma B,

R^{10a} y R^{10b} son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

m es cualquier número entero de 0 a 3,

Q es un enlace o un grupo alquilenilo C₁₋₄,

- 30 R³ y R⁴ son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄ o un grupo ciano, y R⁵ y R⁶ son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R⁵ y R⁶ juntos pueden formar un grupo oxo o junto con el átomo de carbono al que R⁵ y R⁶ están unidos pueden formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

- 35 (2) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) anterior, en el que R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano o un grupo metilo y R⁴ es un átomo de hidrógeno;

(3) El compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2) anteriores, en el que

Q es un enlace o un grupo metileno;

- (4) El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) anteriores, en el que R⁵ y R⁶ son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
- 5 (5) El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4) anteriores, en el que B es un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo dihidropiraniolo, un grupo tetrahidropiraniolo, un grupo dioxaniolo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo o un grupo 1,1-dioxidotetrahidropiraniolo;
- 10 (6) El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5) anteriores, en el que R² es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxilo C₁₋₄, un grupo alquilo C₁₋₄-sulfonilo o un grupo alquilo C₁₋₄-carbonilo cuando R² es un sustituyente presente en un átomo de carbono que forma B, R² es un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alquilo C₁₋₄-sulfonilo o un grupo alquilo C₁₋₄-carbonilo cuando R² es un sustituyente presente en un átomo de nitrógeno que forma B, y m es cualquier número entero de 0 a 2;
- 15 (7) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es un compuesto cualquiera seleccionado de:
- 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
- 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
- 20 6-(3,4-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
- 6-(3-cloro-4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
- 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
- 25 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol,
- 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol,
- 30 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil- L-treo-hexitol,
- 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol,
- 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol y
- 35 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol;
- (8) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 40 (9) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- (10) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 6-(3,4-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- (11) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 6-(3-cloro-4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- 45 (12) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona;
- (13) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol;

- (14) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol;
- (15) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol;
- 5 (16) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol;
- (17) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol;
- 10 (18) El compuesto de acuerdo con (1) anterior, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol;
- (19) La sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con (1) anterior, que es una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (7) a (18) anteriores;
- (20) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18) anteriores como principio activo;
- 15 (21) Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18) anteriores para su uso como principio activo en un agente antitumoral;
- (22) Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (18) anteriores para su uso como principio activo en un inhibidor de mTOR; y
- 20 (23) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con (21) anterior, en el que el tumor es leucemia, linfoma, mieloma múltiple, tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de apéndice, cáncer de colon, cáncer anal, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de los conductos biliares, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga y/o cáncer testicular.
- 25

Efectos ventajosos de la invención

- El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tiene potente actividad inhibidora de mTOR e inhibe la proliferación celular. Por otro lado, en animales modelo de trasplante tumoral, el compuesto o sal inhibe la fosforilación de S6 y Akt en tejido tumoral y tiene un excelente efecto antitumoral. Por consiguiente, el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención como principio activo es útil como agente antitumoral, en particular, un agente terapéutico para tumores tales como cáncer de la sangre tal como leucemia, linfoma o mieloma múltiple, tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de apéndice, cáncer de colon, cáncer anal, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de los conductos biliares, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga y/o cáncer testicular. El compuesto o sal, o la composición farmacéutica, es eficaz como agente terapéutico para tumores con mutaciones de genes implicadas en vías de señalización que implican mTOR, por ejemplo, tumores con mutaciones LKB o mutaciones TSC2, o tumores con PTEN inactivada, entre los tumores antes citados.
- 30
- 35
- 40

Descripción de realizaciones

- Tal como se usa en el presente documento, el "grupo alquilo C₁₋₄" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono.
- 45

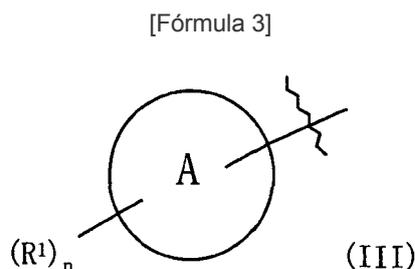
- Ejemplos del grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo. El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" es un grupo hidrocarbonato alicíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono, y el "grupo cicloalquilo C₃₋₇" es un grupo hidrocarbonado alicíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo, respectivamente. Ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El "grupo halógeno-alquilo C₁₋₄" es un grupo en el que el grupo alquilo C₁₋₄ antes citado está sustituido con los mismos o distintos 1 a 3 átomos de halógeno antes citados. Ejemplos del grupo incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo
- 50

2-trifluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 1,1,2-tricloroetilo, un grupo 1,2,2-tricloroetilo y un grupo 2,2,2-tricloroetilo. El "grupo alcoxi C₁₋₄" es un grupo formado por el "grupo alquilo C₁₋₄" antes citado y un átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi y un grupo isopropoxi. El grupo "alquil C₁₋₄-carbonilo" es un grupo formado por el "grupo alquilo C₁₋₄" antes citado y un grupo carbonilo. Ejemplos del grupo incluyen un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo y un grupo propilcarbonilo. El "grupo alquil C₁₋₄-sulfonilo grupo" es un grupo en el que el grupo alquilo C₁₋₄ antes citado está sustituido en un grupo sulfonilo. Ejemplos del grupo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo y un grupo isopropilsulfonilo. El grupo "grupo alquilenos C₁₋₄" es un grupo alquilenos lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos del grupo incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno y un grupo metilmetileno.

El "grupo hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros" en la definición de B se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 7 miembros que puede contener los mismos o distintos 1 o 2 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, átomos de azufre, grupos sulfóxido y/o grupos sulfonilo como constituyentes del anillo. Ejemplos de tales grupos hidrocarbonados cíclicos incluyen grupos cicloalquilo C₃₋₇ tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo grupo o un grupo ciclohexilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo dihidrofurilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo dihidropiraniilo, un grupo tetrahydropiraniilo, un grupo dioxaniilo, un grupo tetrahydrotienilo, un grupo 1-oxidotetrahydrotiopiraniilo y un grupo 1,1-dioxidotetrahydrotiopiraniilo.

Los sustituyentes y estructuras parciales e la fórmula general (I) se describirán a continuación.

La estructura parcial representada por la siguiente fórmula (III):



es un grupo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o un grupo 3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo.

B es un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente saturado monocíclico de 3 a 7 miembros y puede contener 1 o 2 átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de nitrógeno, grupos sulfiniilo y/o grupos sulfonilo como constituyentes de anillo. B también incluyen estructuras estereoisoméricas si existen tales estructuras.

De forma más específica, B es un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo furilo, un grupo piraniilo, un grupo dioxaniilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo tiopiraniilo, un grupo 1-oxidotiopiraniilo o un grupo 1,1-dioxidotipiopiraniilo, por ejemplo. B es, preferentemente, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo dihydropiraniilo, un grupo tetrahydropiraniilo, un grupo dioxaniilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo o un grupo 1,1-dioxidotetrahydrotiopiraniilo. B es, más preferentemente, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo tetrahydrofuran-3-ilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-2-ilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-3-ilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-4-ilo, un grupo piperidin-4-ilo, un grupo piperazin-1-ilo, un grupo morfolin-3-ilo, un grupo morfolin-4-ilo, un grupo 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-ilo o un grupo 1,4-dioxan-2-ilo. B es, de forma particularmente preferente, un grupo ciclohexilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-2-ilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-3-ilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-4-ilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo o un grupo 1,4-dioxan-2-ilo.

En la fórmula general (I), -(R²)_m indica que B está sustituido con los mismos o diferentes m R²s. La estructura en la que B está sustituido con R² también incluyen estructuras estereoisoméricas si existen tales estructuras.

R² es un sustituyente presente en un átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma B. cuando B está sustituido con R² en un átomo de carbono, B puede estar sustituido con los mismos o distintos dos R²s en el átomo de carbono.

R² es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄ (donde el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C₁₋₄), un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄, un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₄-carbonilo

y $-NR^{10a}R^{10b}$ cuando R^2 es un sustituyente presente en un átomo de carbono que forma B. R^{10a} y R^{10b} son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} . Preferentemente, R^{10a} y R^{10b} son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo. Más preferentemente, R^{10a} y R^{10b} son ambos átomos de hidrógeno.

- 5 R^2 cuando es un sustituyente en un átomo de carbono que forma B, es preferentemente un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo o un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo. R^2 es, más preferentemente, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo o un grupo acetilo. R^2 es, de forma particularmente preferente, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo metoximetilo o un grupo metoxi.

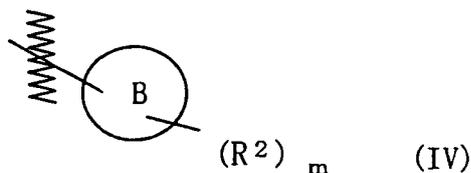
- 10 R^2 es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} (donde el grupo alquilo C_{1-4} puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C_{1-4}), un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo halógeno-alquilo C_{1-4} , un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo, un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo y $-NR^{10a}R^{10b}$ cuando R^2 es un sustituyente presente en un átomo de nitrógeno que forma B. R^{10a} y R^{10b} son igual que se ha descrito antes.

- 15 R^2 cuando es un sustituyente en un átomo de nitrógeno que forma B es preferentemente un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo o un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo. R^2 es más preferentemente un grupo metilo, un grupo metilsulfonilo o un grupo acetilo.

- 20 m representa cualquier número entero de 0 a 3, y es preferentemente cualquier número entero de 0 a 2, y, más preferentemente 0 o 1.

La estructura parcial que contiene B que se representa por la siguiente fórmula (IV):

[Fórmula 4]



también incluye las estructuras estereoisoméricas que puedan existir.

- 25 La estructura parcial representada por la fórmula (IV) es preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo 3-metoxiciclohexilo, un grupo 4-metoxiciclohexilo, un grupo 4,4-difluorociclohexilo, un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, un grupo 4-hidroxitetrahidrofuran-3-ilo, un grupo 4-metoxitetrahidrofuran-3-ilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 3-fluorotetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 3-metiltetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 3-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-oxotetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 1,4-dioxan-2-ilo, un grupo 5-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilo, un grupo 6-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilo, un grupo piperidin-4-ilo, un grupo 1-metilpiperidin-4-ilo, un grupo 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, un grupo piperazin-1-ilo, un grupo 4-metilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-acetilpiperazin-1-ilo, un grupo 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo, un grupo morfolin-4-ilo, un grupo morfolin-3-ilo, un grupo 3-metilmorfolin-4-ilo, un grupo 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, un grupo 5-oxomorfolin-2-ilo, un grupo 4-metil-5-oxo-morfolin-4-ilo o un grupo 1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo.

- La estructura parcial es, más preferentemente, un grupo ciclohexilo, un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo 3-metoxiciclohexilo, un grupo 4-metoxiciclohexilo, un grupo 4,4-difluorociclohexilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 3-fluorotetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 3-metiltetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 3-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 4-oxotetrahidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, un grupo 1,4-dioxan-2-ilo, un grupo 5-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilo o un grupo 6-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilo.

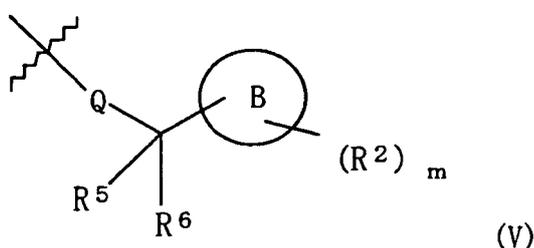
R^3 y R^4 son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo halógeno-alquilo C_{1-4} o un grupo ciano. Preferentemente, R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano o un grupo metilo y R^4 es un átomo de hidrógeno. Más preferentemente, R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R^4 es un átomo de hidrógeno.

- 5 R^5 y R^6 son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R^5 y R^6 juntos pueden formar un grupo oxo o junto con el átomo de carbono al que R^5 y R^6 están unidos pueden formar un grupo cicloalquilo C_{3-8} . Preferentemente, R^5 y R^6 son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} . Más preferentemente, R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo y R^6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. De forma particularmente
10 preferente, R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo y R^6 es un átomo de hidrógeno.

Q es un enlace o un grupo alquileo C_{1-4} , más preferentemente, un enlace, un grupo metileno o un grupo etileno y, de forma particularmente preferente, un enlace o un grupo metileno.

La estructura parcial que contiene Q, R^5 , R^6 y B que se representa por la siguiente fórmula (V):

[Fórmula 5]



15

también incluye las estructuras estereoisoméricas que puedan existir.

- La estructura parcial representada por la fórmula (V) es preferentemente un grupo ciclohexilmetilo, un grupo 4-hidroxiciclohexilmetilo, un grupo 3-metoxiciclohexilmetilo, un grupo 4-metoxiciclohexilmetilo, un grupo 4,4-difluorociclohexilmetilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo
20 tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, un grupo 2-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, un grupo 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 3-fluorotetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 3-metiltetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-metiltetrahidro-
25 2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 3-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-oxotetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)etilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)etilo, un grupo
30 1,4-dioxan-2-ilmetilo, un grupo 5-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilmetilo o un grupo 6-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilmetilo.

- En la fórmula general (I), en combinaciones preferentes de las estructuras parciales representadas por las fórmulas (III) y (V), la estructura parcial representada por la fórmula (V) es un grupo ciclohexilmetilo, un grupo 4-hidroxiciclohexilmetilo, un grupo 3-metoxiciclohexilmetilo, un grupo 4-metoxiciclohexilmetilo, un grupo 4,4-difluorociclohexilmetilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, un grupo 2-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo, un grupo 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 5-hidroxitetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 3-fluorotetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 3-metiltetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 3-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo, un grupo 5-metoxitetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 4-oxotetrahidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilmetilo, un grupo 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)etilo, un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilmetilo, un grupo 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)etilo, un grupo 1,4-dioxan-2-ilmetilo, un grupo 5-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilmetilo o un grupo 6-metoximetil-1,4-dioxan-2-ilmetilo.

- Ejemplos preferentes del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención incluyen 6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(4-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-
50

1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[5-metil-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol y 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol.

Ejemplos más preferentes del compuesto incluyen 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol, 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol y 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol.

En la presente invención, la "sal farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a una sal que se puede obtener convirtiendo un compuesto que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención que tiene un sustituyente básico o contiene un átomo de nitrógeno en A y/o B en una sal de acuerdo con un procedimiento convencional según se desee.

Ejemplos de tales sales incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos; sales de ácidos carboxílicos tales como acetatos, fumaratos, maleatos, oxalatos, malonatos, succinatos, citratos y malatos; sales de ácidos sulfónicos tales como metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos y toluenosulfonatos; y sales de aminoácidos tales como glutamatos y aspartatos.

El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede absorber humedad, adsorber agua o formar un hidrato cuando se deje reposar al aire o recristalizar; tales hidratos también están incluidos en la presente invención.

El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede formar un solvato cuando se deje reposar en un disolvente o recristalizar; tales solvatos también están incluidos en la presente invención.

Además, pueden existir estereoisómeros del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tienen la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención; los isómeros del compuesto y la sal y mezclas de estos isómeros están todos incluidos en la presente invención.

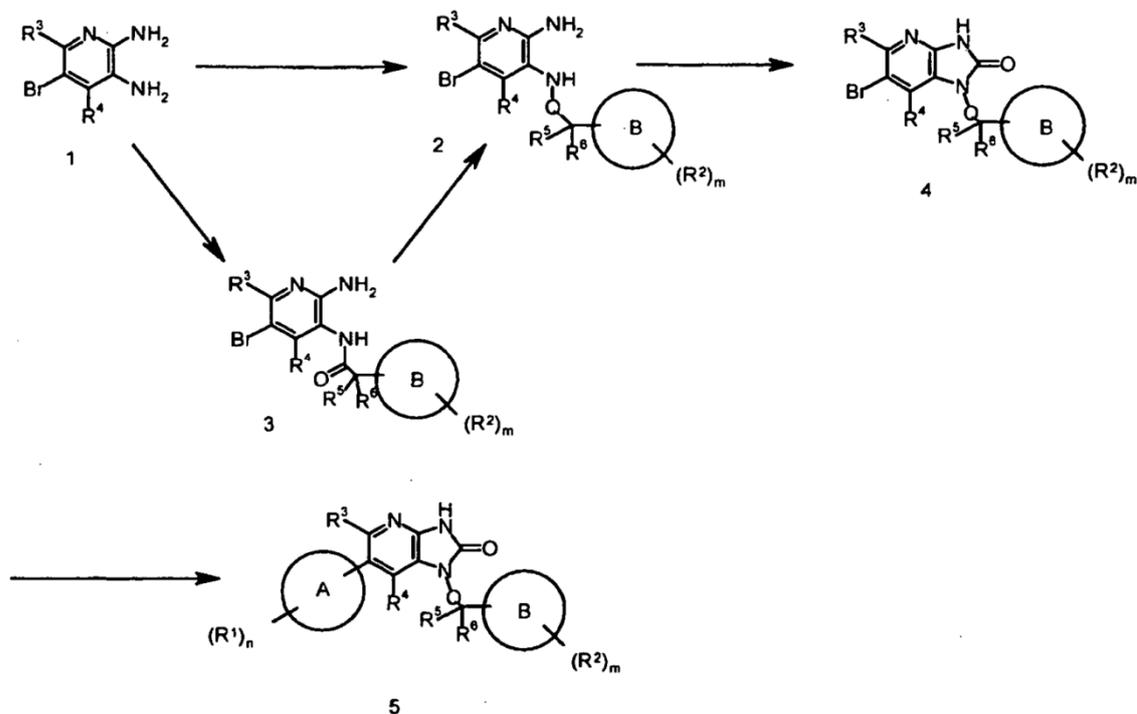
La presente invención también incluye compuestos marcados con diversos radiosótopos o isótopos no radiactivos.

El compuesto que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede producir fácilmente de acuerdo con el procedimiento de los Procesos 1 a 3 descritos a continuación. El compuesto también puede producirse sin implementar las etapas de introducción de un grupo protector y desprotección en los esquemas.

(Proceso 1)

El compuesto representado por la fórmula (I) que se muestra a continuación se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, por ejemplo.

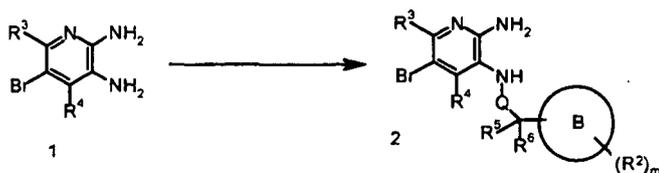
[Fórmula 6]



En este esquema, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Q, A, B, m y n son como se han descrito antes.

Cada una de las etapas en el Proceso 1 se mostrará a continuación.

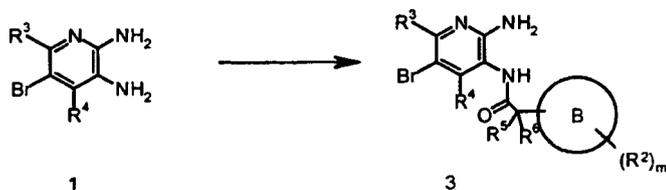
[Fórmula 7]



- 10 El Compuesto 1 se convierte en el Compuesto 2 por reacción de aminación reductora del Compuesto 1 con un compuesto carbonílico usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 1 y un compuesto carbonílico con cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como metanol, diclorometano o ácido acético) a -20 °C a 100 °C, preferentemente 0 °C a 50 °C, en presencia de un ácido apropiado (tal como ácido acético, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético), por ejemplo. El compuesto carbonílico se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 1. El tiempo de reacción es 5 minutos a 150 horas, normalmente 15 minutos a 100 horas.

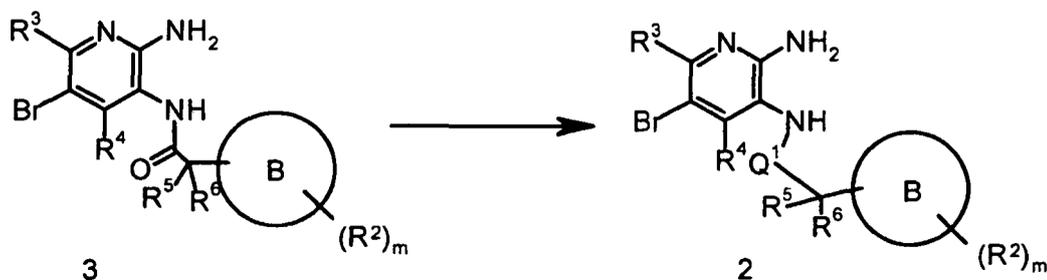
- 20 El Compuesto 2 también se puede obtener por reacción de alquilación del Compuesto 1 usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 1 con un compuesto de haluro de alquilo, un compuesto de metanosulfoniloxialquilo o similar en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, 1,4-dioxano o acetonitrilo) o un disolvente mezcla de los mismos a 0 °C a 300 °C, preferentemente temperatura ambiente hasta 150 °C, en presencia de una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato de potasio, terc-butóxido de potasio o trietilamina) con la adición de un aditivo apropiado (tal como cloruro de trietilbencilamonio), por ejemplo. El compuesto haluro de alquilo, compuesto de metanosulfoniloxialquilo o similar se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 1. El tiempo de reacción es 1 minuto a 72 horas, normalmente 5 minutos a 48 horas.

[Fórmula 8]



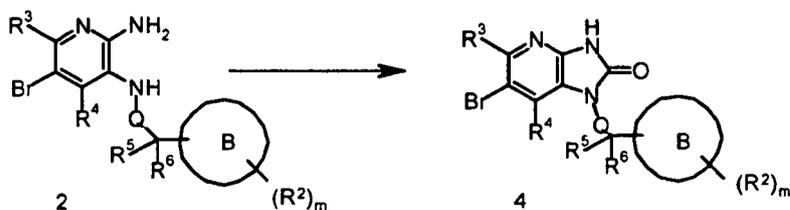
El Compuesto 1 se convierte en el Compuesto 3 mediante reacción de amidación del Compuesto 1 con un compuesto carbonílico usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto 1 con un compuesto ácido carboxílico en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como benceno, tolueno, éter dietílico, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) o un disolvente mezcla de los mismos de -30 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado para la reacción, preferentemente 0 °C a 50 °C, en presencia de un agente de condensación apropiado tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o cianofosfato de dietilo. El agente de condensación se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 1. La reacción también se puede llevar a cabo con la adición de una base (tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o 4-dimetilaminopiridina) según se requiera. La base se puede usar en una cantidad catalítica o en una cantidad en exceso. El tiempo de reacción es 10 minutos a 72 horas, normalmente 30 minutos a 24 horas. La reacción también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el Compuesto 1 con un compuesto de haluro carboxílico en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como benceno, tolueno, éter dietílico, diclorometano, tetrahidrofurano o diclorometano) o un disolvente mezcla de los mismos a -30 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado para la reacción, preferentemente 0 °C a 100 °C, en presencia de una base apropiada (tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o 4-dimetilaminopiridina). La base se puede usar en una cantidad catalítica o en una cantidad en exceso. El tiempo de reacción es 10 minutos a 72 horas, normalmente 30 minutos a 24 horas. De forma alternativa, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el Compuesto 1 con un compuesto de ácido carboxílico en un disolvente ácido (tal como ácido polifosfórico) a 0 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado para la reacción, preferentemente 10 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es 10 minutos a 72 horas, normalmente 30 minutos a 24 horas.

[Fórmula 9]



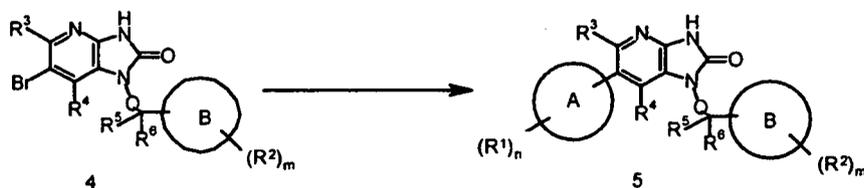
En este esquema, Q¹ representa un grupo metileno. El Compuesto 3 se convierte en el Compuesto 2 mediante una reacción de reducción del Compuesto 3 usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 3 con un agente reductor apropiado (tal como hidruro de litio y aluminio, diborano, borohidruro de litio, un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-sulfuro de dimetilo) en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como diclorometano, tetrahidrofurano, diclorometano o tolueno) o un disolvente mezcla de los mismos de -78 °C hasta la temperatura de ebullición usada para la reacción, preferentemente 0 °C a 100 °C, por ejemplo. El agente reductor se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 3. La reacción se lleva a cabo con la adición de un ácido de Lewis (tal como cloruro de estaño o un complejo de trifluoroborano-éter) según se requiera. El tiempo de reacción es 1 minuto a 60 horas, normalmente 5 minutos a 24 horas.

[Fórmula 10]



El Compuesto 2 se convierte en el Compuesto 4 introduciendo un grupo carbonilo en el Compuesto 2 usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 2 con 1,1'-carbonildiimidazol, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, trifosgeno o similar en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano) o un disolvente mezcla de los mismos a -10 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado para la reacción, preferentemente 0 °C a 100 °C, por ejemplo. El 1,1'-carbonildiimidazol, carbonato de N,N'-disuccinimidilo, trifosgeno o similar se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 2. El tiempo de reacción es 5 minutos a 60 horas, normalmente 1 a 24 horas.

[Fórmula 11]



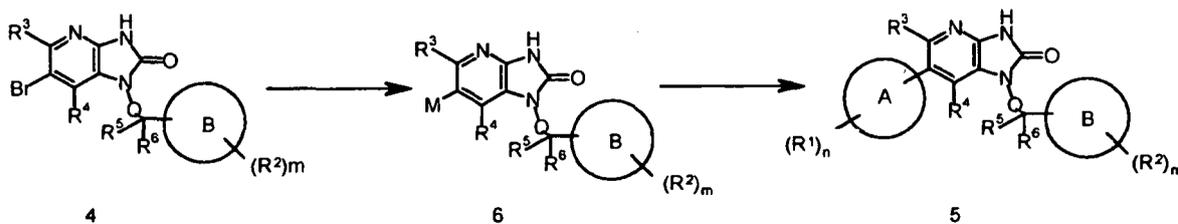
El Compuesto 4 se convierte en el Compuesto 5 por reacción de acoplamiento del Compuesto 4 con un compuesto que forma una estructura parcial que contiene A que está representada por la fórmula (III) anterior usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 4 en presencia de un ácido organoborónico, organoboronato, compuesto organometálico de estaño, de cinc o de magnesio apropiado y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio) con la adición de una base orgánica o inorgánica (tal como bicarbonato de sodio, fosfato tripotásico o diisopropiletilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un aditivo promotor de la reacción conocido (tal como cloruro de litio o yoduro de cobre) según se requiera, por ejemplo.

La anterior reacción de acoplamiento se lleva a cabo usando un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mezcla de los mismos a una temperatura de reacción de 0 °C a 300 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 200 °C. La reacción anterior también se lleva a cabo por tratamiento en un tubo herméticamente cerrado o bajo irradiación de microondas. El ácido organoborónico o similar y la base se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 3. El tiempo de reacción es 1 minuto a 60 horas, normalmente 5 minutos a 24 horas.

(Proceso 2)

El compuesto representado por la fórmula (I) que se muestra a continuación se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, por ejemplo.

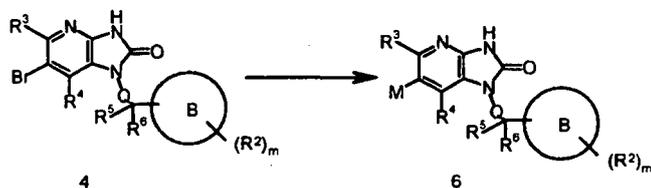
[Fórmula 12]



En este esquema, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Q, A, B, m y n son como se han descrito antes y M representa un alquilestaño, borato o similar.

Cada una de las etapas en el Proceso 2 se mostrará a continuación.

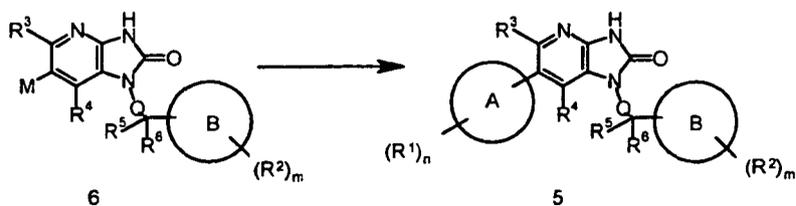
[Fórmula 13]



- 5 El Compuesto 4 se convierte en el Compuesto 6 por reacción de intercambio halógeno-metal del Compuesto 4 usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 4 en presencia de un compuesto de diborato o de alquildiestaño apropiado y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio) con la adición de una base orgánica o inorgánica (tal como acetato de potasio, carbonato de sodio o diisopropiletilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un agente promotor de la reacción conocido (tal como cloruro de litio o yoduro de cobre) según se requiera, por ejemplo.
- 10 La reacción anterior se lleva a cabo usando un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mezcla de los mismos a una temperatura de reacción de 0 °C a 300 °C, preferentemente temperatura ambiente hasta 200 °C. La reacción anterior también se lleva a cabo por tratamiento en un tubo herméticamente cerrado o bajo irradiación de microondas. El diborato o similar y la base se puede usar en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 4. El tiempo de reacción es 1 minuto a 60 horas, normalmente 5 minutos a 24 horas.

- 20 La reacción también se lleva a cabo tratando el Compuesto 4 con 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 1,5 moles, de una base tal como n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como benceno, tolueno, éter dietílico o tetrahidrofurano) o un disolvente mezcla de los mismos de -100 °C a 50 °C, preferentemente -85 °C a 10 °C, y seguidamente haciendo reaccionar con un haluro metálico tal como cloruro de tributilestaño, un borato de trialquilo o similar. El tiempo de reacción es 1 minuto a 24 horas, normalmente 10 minutos a 8 horas.

[Fórmula 14]



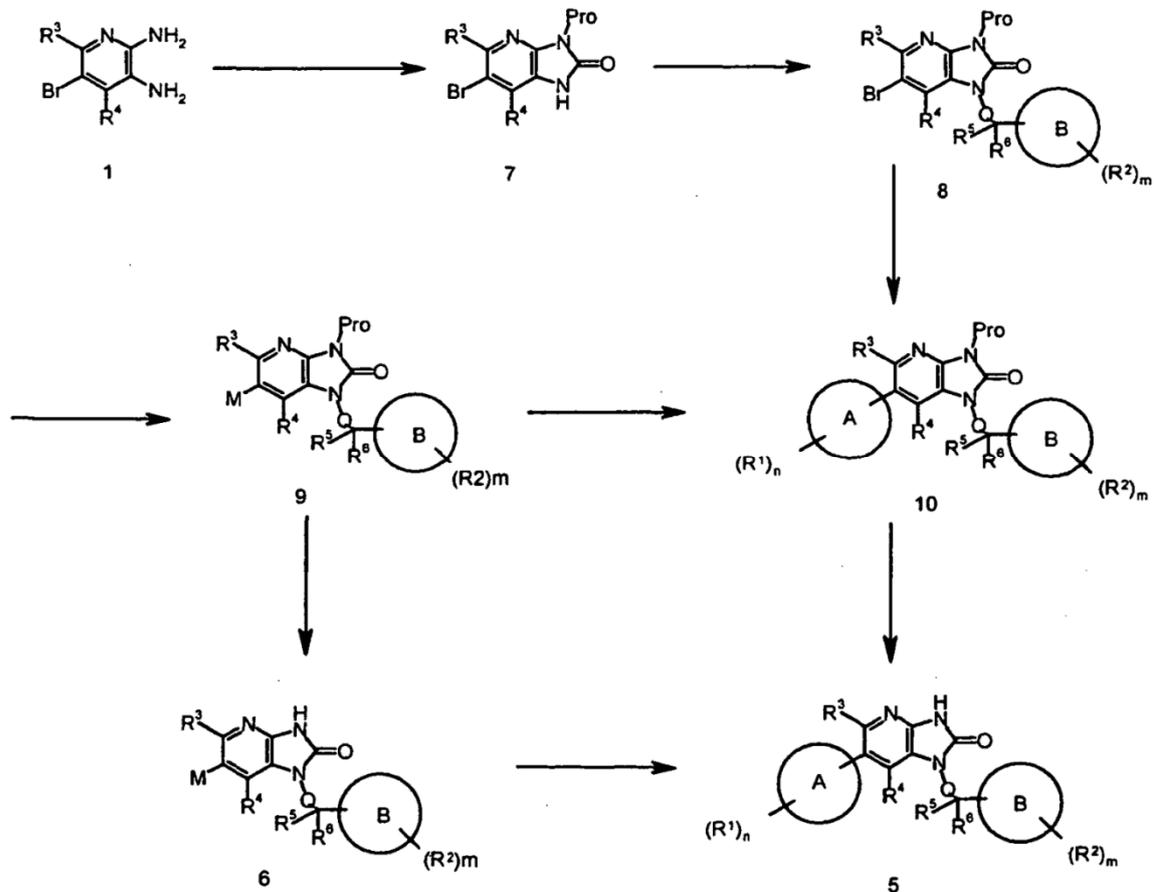
- 25 El Compuesto 6 se convierte en el Compuesto 5 mediante reacción de acoplamiento del Compuesto 6 con un compuesto que forma una estructura parcial que contiene A que se representa por la fórmula (III) usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 6 en presencia de un compuesto organohalogenado apropiado y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio) con la adición de una base orgánica o inorgánica (tal como bicarbonato de sodio, fosfato tripotásico o diisopropiletilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un agente promotor de la reacción conocido (tal como cloruro de litio o yoduro de cobre) según se requiera, por ejemplo.

- 35 La anterior reacción de acoplamiento se lleva a cabo usando un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mezcla de los mismos a una temperatura de reacción de 0 °C a 300 °C, preferentemente temperatura ambiente hasta 200 °C. La reacción anterior se lleva a cabo por tratamiento en un tubo herméticamente cerrado o bajo irradiación de microondas. El ácido organoborónico y la base se usan en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 3. El tiempo de reacción es 1 minuto a 60 horas, preferentemente 5 minutos a 24 horas.

(Proceso 3)

- 40 El compuesto representado por la fórmula (I) que se muestra a continuación se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, por ejemplo.

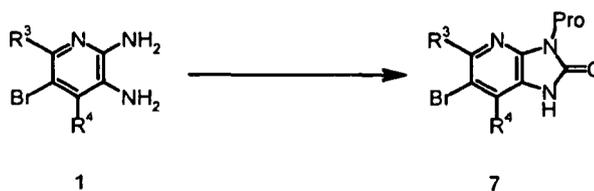
[Fórmula 15]



En este esquema, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, M, Q, A, B, m y n son como se han descrito antes y Pro representa un grupo protector.

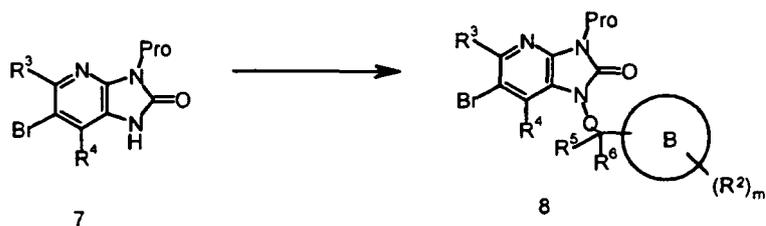
5 Cada una de las etapas en el Proceso 3 se mostrará a continuación.

[Fórmula 16]



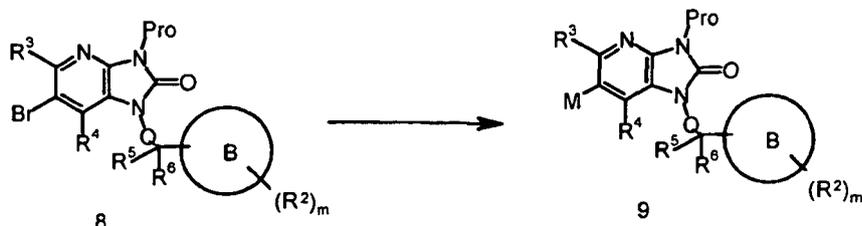
10 El Compuesto 1 se convierte en el Compuesto 7 mediante introducción de un grupo protector (tal como un ciclohexeno, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo trimetilsililetilo o un grupo cianoetilo) en una posición apropiada del Compuesto 1 usando una técnica de química orgánica conocida. Por ejemplo, cuando Pro es un grupo ciclohexeno, la reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 1 con 2-ciclohexanonacarboxilato de etilo en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como tolueno, benceno o xileno) con calentamiento bajo reflujo. Se usa 2-ciclohexanonacarboxilato de etilo en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 1. El tiempo de reacción es 5 minutos a 150 horas, preferentemente 60 minutos a 100 horas.

[Fórmula 17]



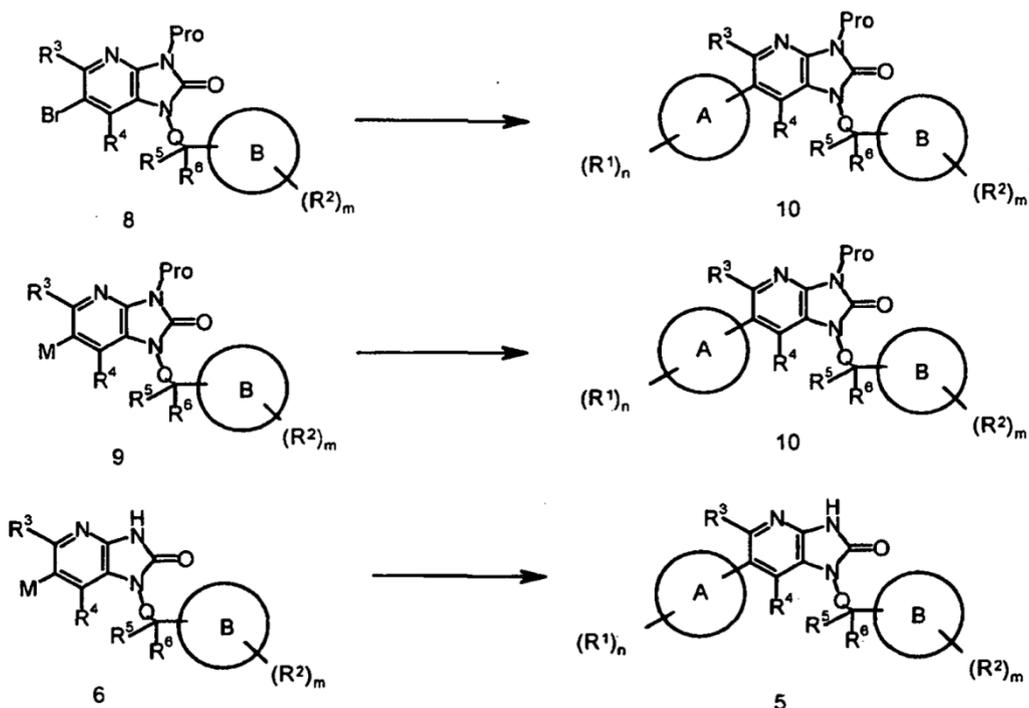
El Compuesto 7 se puede convertir en el Compuesto 8 de acuerdo con el procedimiento de la reacción de alquilación mostrado en el Proceso 1. La reacción también se lleva a cabo por reacción de Mitsunobu del Compuesto 7 usando una técnica de química orgánica conocida. La reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto 7 con un compuesto alcohol en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como benceno, tolueno, éter dietílico, diclorometano o tetrahidrofurano) o un disolvente mezcla de los mismos a -30 °C hasta la temperatura de ebullición del disolvente usado para la reacción, preferentemente 0 °C a 50 °C, en presencia de cianometiltributilfosforano o trifenilfosfina y un reactivo de Mitsunobu apropiado tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. La trifenilfosfina y el reactivo de Mitsunobu se usan en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar, preferentemente 1 a 5 moles, por mol de Compuesto 7. El tiempo de reacción es 10 minutos a 72 horas, preferentemente 30 minutos a 24 horas.

[Fórmula 18]



El Compuesto 8 se puede convertir en el Compuesto 9 de acuerdo con el procedimiento de la reacción de intercambio halógeno-metal mostrado en el Proceso 2.

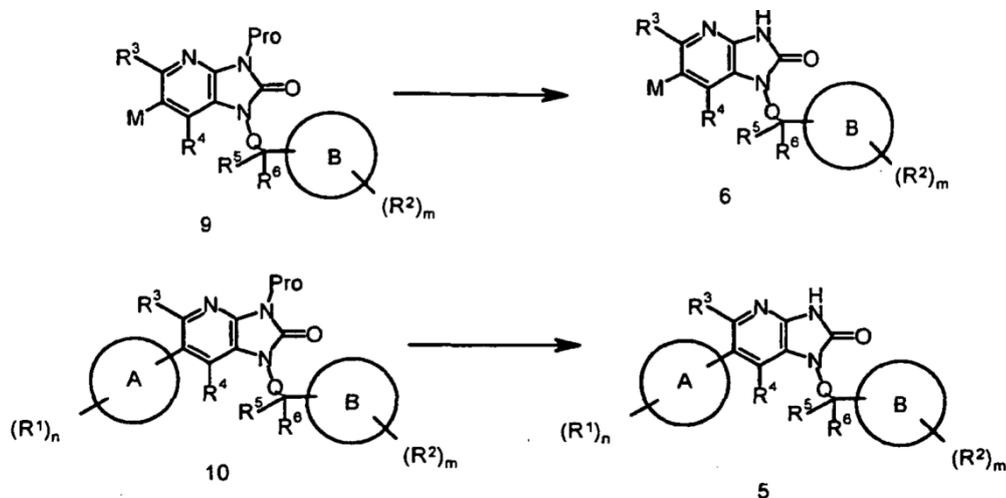
[Fórmula 19]



El Compuesto 8 se puede convertir en el Compuesto 10 de acuerdo con el procedimiento de la reacción de acoplamiento mostrada en el Proceso 1. El Compuesto 9 se puede convertir en el Compuesto 10 y el Compuesto 6 se puede convertir en el Compuesto 5 de acuerdo con el procedimiento de la reacción de acoplamiento mostrada en

el Proceso 2.

[Fórmula 20]



El Compuesto 9 se convierte en el Compuesto 6 y el Compuesto 10 se convierte en el Compuesto 5 por reacción de desprotección del Compuesto 9 o 10 usando una técnica de química orgánica conocida. Por ejemplo, cuando Pro es un grupo ciclohexeno, la reacción se lleva a cabo tratando el Compuesto 9 o 10 con un ácido apropiado (tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) en un disolvente apropiado que no afecte de modo adverso a la reacción (tal como etanol, metanol, propanol o agua) o un disolvente mezcla de los mismos a una temperatura de reacción de 0 °C a 200 °C, preferentemente temperatura ambiente hasta 150 °C. El ácido se usa en una cantidad de 1 mol hasta un exceso molar per mol del Compuesto 9 o 10. El tiempo de reacción es 1 minuto a 500 horas, preferentemente 5 minutos a 200 horas.

El compuesto que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención también se puede producir usando un intermedio descrito en el documento WO 2008/051493.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención usado como agente terapéutico o agente profiláctico antes citado se puede administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, granulado, polvo o jarabe, o administrar por vía parenteral como una inyección o supositorio, por ejemplo, solo o en una mezcla con un excipiente, diluyente o similar farmacológicamente aceptable.

Estas preparaciones se producen por procedimientos bien conocidos usando aditivos tales como excipientes (cuyos ejemplos incluyen excipientes orgánicos tales como derivados azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón y dextrina; derivados de la celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; y pululano; y excipientes inorgánicos tales como derivados silicato tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio convertido; carbonatos tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (cuyos ejemplos incluyen ácido esteárico y sales de metales de ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como Veegum y blanco de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; sales de sodio de ácidos grasos; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico y ácido silícico hidratado; y los derivados del almidón antes citados), aglutinantes (cuyos ejemplos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que los excipientes antes citados), disgregantes (cuyos ejemplos incluyen derivados de la celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente; y almidones químicamente modificados tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón de sodio y polivinilpirrolidona reticulada), estabilizadores (cuyos ejemplos incluyen parahidroxibenzoatos tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctores (cuyos ejemplos incluyen edulcorantes, acidulantes y aromas usados habitualmente) y diluyentes.

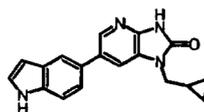
La dosificación del compuesto de la presente invención puede variar enormemente de acuerdo con diversas condiciones tales como la actividad del agente y los síntomas, edad y peso corporal del paciente (animal de sangre caliente, en particular un ser humano). Lo deseable es administrar por vía oral el compuesto en una dosis unitaria de 0,01 mg/kg de peso corporal como mínimo hasta 5000 mg/kg peso corporal como máximo, o administrar el compuesto por vía intravenosa a una dosis unitaria de 0,001 mg/kg de peso corporal como mínimo hasta 5000 mg/kg peso corporal como máximo, una vez a varias veces al día, de acuerdo con los síntomas. La dosificación es preferentemente de 0,1 mg/kg peso corporal hasta 100 mg/kg peso corporal por día.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle por los siguientes ejemplos, ejemplos de preparación y ejemplos de ensayo; sin embargo, estos ejemplos son meramente ilustrativos y pueden cambiarse sin apartarse del ámbito de la presente invención.

5 (Ejemplo 1 - Referencia)**1-(Ciclopropilmetil)-6-(1H-indol-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 21]

**Etapa 1****10 5-Bromo-N³-(ciclopropilmetil)piridin-2,3-diamina**

Se añadieron ácido acético (304 μ l) y ciclopropanocarbaldéhidó (406 μ l) a una solución de 2,3-diamino-5-bromopiridina (1000 mg) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. Se añadió tetrahidrobórató de sodio (604 mg) se añadió a la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó con calentamiento hasta temperatura ambiente durante 22 horas. La solución de reacción se extrajo añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando el compuesto del epígrafe (286 mg).

EM (IEP) m/z: 243 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 0,24-0,30 (2H, m), 0,57-0,64 (2H, m), 1,06-1,19 (1H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,38 (1H, s ancho), 4,16 (2H, s ancho), 6,84 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,62 (1H, d, J=1,8 Hz).

Etapa 2**6-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (281 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (280 mg) en tetrahidrofurano (11 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se solidificó añadiendo diclorometano y hexano. Esto se recogió por filtración, se lavó con hexano y luego se secó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (273 mg).

EM (IEP) m/z: 268 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 0,40-0,47 (2H, m), 0,58-0,64 (2H, m), 1,14-1,26 (1H, m), 3,73 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,38 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,8 Hz), 9,08 (1H, s ancho).

Etapa 3**1-(Ciclopropilmetil)-6-(1H-indol-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

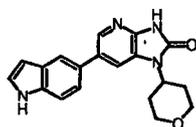
Se añadieron carbonato de potasio (63 mg), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (37 mg) y tetraquitrifenilfosfina paladio (18 mg) a una solución mezclada del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (41 mg) en 1,4-dioxano-agua destilada (1,6 ml-0,4 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo a 170 °C durante 30 minutos usando un reactor de microondas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó añadiendo acetato de etilo y agua destilada. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en película delgada (desarrollada con diclorometano-metanol) dando el compuesto del epígrafe (37 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₈H₁₇N₄O 305,14024; encontrado: 305,14092.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 0,34-0,52 (4H, m), 1,21-1,32 (1H, m), 3,78 (2H, d, J=6,9 Hz), 6,46-6,51 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,84 (2H, dd, J=9,4, 1,8 Hz), 8,20 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,16 (1H, s ancho), 11,52 (1H, s ancho).

(Ejemplo 2 - Referencia)**6-(1H-Indol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 22]

**5 Etapa 1****5-Bromo-N³-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2,3-diamina**

Se disolvieron 2,3-diamino-5-bromopiridina (1,0 g) y tetrahidro-4-piran-4-ona (0,69 g) en ácido acético (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un momento, se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (254 mg).

EM (IEP) m/z: 272 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,50-1,54 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,01-4,04 (2H, m), 4,12-4,13 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,2 Hz).

Etapa 2**6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

20 El compuesto del epígrafe (167 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (287 mg).

EM (IEP) m/z: 298 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,80-1,83 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 3,54-3,57 (2H, m), 4,14-4,17 (2H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,51 (1H, s ancho).

Etapa 3**25 6-(1H-Indol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

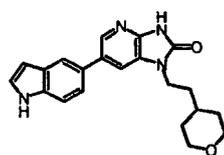
El compuesto del epígrafe (10 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (48 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₉N₄O₂ 335,15080; encontrado: 335,15316.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,66-1,76 (2H, m), 2,36-2,49 (2H, m), 3,49 (2H, t, J=11,0 Hz), 4,00 (2H, dd, J=11,0, 4,1 Hz), 4,45-4,56 (1H, m), 6,47-6,52 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,81 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,84-7,88 (1H, m), 8,19 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,15 (1H, s ancho), 11,55 (1H, s ancho).

(Ejemplo 3 - Referencia)**6-(1H-Indol-5-il)-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 23]



35

Etapa 1

5-Bromo-N³-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2,3-diamina

El compuesto del epígrafe (445 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 2 usando 2,3-diamino-5-bromopiridina (1,0 g) y tetrahydro-2H-piran-4-ilacetaldehído (0,89 g).

EM (IEP) m/z: 300 (M+H)⁺.

5 Etapa 2**6-Bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (707 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (966 mg).

EM (IEP) m/z: 326 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,32-1,71 (7H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 3,89-3,91 (2H, m), 3,98-4,01 (2H, m), 7,30 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J=2,0 Hz), 10,32 (1H, s ancho).

Etapa 3**6-(1H-Indol-5-il)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

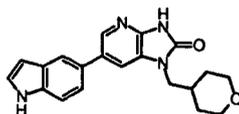
15 El compuesto del epígrafe (16 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (61 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₃N₄O₂ 363,18210; encontrado: 363,18482.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,12-1,29 (2H, m), 1,45-1,73 (5H, m), 3,19-3,31 (2H, m), 3,76-3,96 (4H, m), 6,47-6,51 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,84 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,16 (1H, s ancho), 11,51 (1H, s ancho).

20 (Ejemplo 4 - Referencia)**6-(1H-Indol-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 24]

**Etapa 1****25 6-Bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (809 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando 5-bromo-N³-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2,3-diamina obtenida por el procedimiento descrito en el documento WO 2006/126081 (830 mg).

EM (BAR) m/z: 311M⁺.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,39-1,51 (2H, m), 1,55-1,67 (3H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 3,36 (2H, t, J=11,5 Hz), 3,73 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,99 (2H, dd, J=11,5, 3,2 Hz), 7,31 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,12 (1H, d, J=1,7 Hz), 10,01 (1H, s ancho).

Etapa 2**35 6-(1H-Indol-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

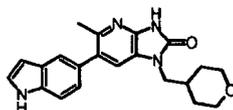
El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (50 mg) se suspendió en 1,4-dioxano (2 ml), y se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (39 mg), carbonato de sodio (17 mg), bromuro de tetrabutilamonio (5 mg), tetraquistrifenilfosfina paladio (18 mg) y agua (1 ml). La mezcla se calentó con agitación bajo atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se separó añadiendo acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en película delgada (desarrollada con cloroformo-metanol) dando el compuesto del epígrafe (36 mg) como un sólido amorfo incoloro.

40

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₁N₄O₂ 349,16645; encontrado: 349,16738.

(Ejemplo 7 - Referencia)**6-(1H-Indol-5-il)-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 27]

**5 Etapa 1****5-Bromo-6-metil-3-nitropiridin-2-amina**

Se añadió ácido nítrico (2,9 ml) gota a gota a una solución de 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina (7,2 g) en ácido sulfúrico concentrado (39 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después de agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora, la solución de reacción se vertió en hielo-agua. Se añadió una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua destilada y luego se secó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (9,0 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,57 (3H, s), 8,51 (1H, s).

Etapa 2**15 5-Bromo-6-metilpiridin-2,3-diamina**

Se añadieron agua destilada (9 ml) y polvo de hierro (21,6 g) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (8,9 mg) en etanol (36 ml). Se añadió más ácido clorhídrico concentrado (0,4 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. Se añadió más polvo de hierro (21,6 g) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite 545 y se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (5,5 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,42 (3H, s), 3,22 (2H, s ancho), 4,20 (2H, s ancho), 7,03 (1H, s).

Etapa 3**25 5-Bromo-6-metil- N^3 -(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2,3-diamina**

El compuesto del epígrafe (619 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (1500 mg) y tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (915 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,33-1,47 (2H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,95 (2H, d, $J=6,9$ Hz), 3,07 (1H, s ancho), 3,37-3,46 (2H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,11 (2H, s ancho), 6,91 (1H, s).

Etapa 4**30 6-Bromo-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (462 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (618 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,50 (2H, m), 1,55-1,63 (2H, m), 2,03-2,18 (1H, m), 2,65 (3H, s), 3,31-3,41 (2H, m), 3,70 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 4,02-3,94 (2H, m), 7,32 (1H, s).

Etapa 5**35 6-(1H-Indol-5-il)-5-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (33 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (60 mg).

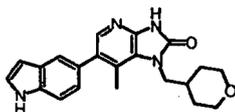
EMAR (IEP) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ calculado: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ 363,18210; encontrado: 363,18238.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,18-1,33 (2H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,94-2,08 (1H, m), 2,37 (3H, s), 3,15-3,26 (2H, m), 3,66-3,72 (2H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 6,47 (1H, s ancho), 7,09 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,51 (1H, s), 11,16 (1H, s ancho), 11,40 (1H, s ancho).

(Ejemplo 8 - Referencia)

6-(1H-Indol-5-il)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 28]

**Etapa 1****5 5-Bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-amina**

Se añadió ácido nítrico (0,7 ml) gota a gota a una solución de 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (2,0 g) en ácido sulfúrico concentrado (8,7 ml) a 55 °C durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución de reacción se vertió en hielo-agua. Se añadió una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio, y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua destilada y luego se secó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (2,5 g). EM (IEP) m/z: 268 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,54 (3H, s), 5,83 (2H, s ancho), 8,29 (1H, s).

Etapa 2**5-Bromo-4-metilpiridin-2,3-diamina**

15 Se añadieron agua destilada (4 ml) y polvo de hierro (3260 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1354 mg) en etanol (20 ml). Se añadió más ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se ajustó hasta pH 9 añadiendo una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La solución mezclada se filtró a través de Celite 545 y se lavó con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (934 mg).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,28 (3H, s), 3,39 (2H, s ancho), 4,10 (2H, s ancho), 7,77 (1H, s).

Etapa 3**5-Bromo-4-metil-N³-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2,3-diamina**

El compuesto del epígrafe (390 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (1410 mg) y tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (860 mg).

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,32-1,50 (2H, m), 1,71-1,81 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,73-2,79 (2H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,72 (2H, s ancho), 7,89 (1H, d, J=4,1 Hz).

Etapa 4**6-Bromo-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30 El compuesto del epígrafe (190 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (288 mg).

EM (IEP) m/z: 326 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45-1,57 (4H, m), 1,89-2,04 (1H, m), 2,60 (3H, s), 3,29-3,39 (2H, m), 3,93-4,03 (4H, m), 8,15 (1H, s), 8,77 (1H, s ancho).

Etapa 5**35 6-(1H-Indol-5-il)-7-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (33 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (92 mg).

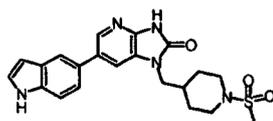
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₃N₄O₂ 363,18210; encontrado: 363,18512.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,21-1,37 (2H, m), 1,45-1,54 (2H, m), 1,91-2,07 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,21-3,33 (2H, m), 3,78-3,92 (4H, m), 6,44-6,49 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J=8,3, 1,4 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,77 (1H, s), 11,19 (1H, s ancho), 11,53 (1H, s ancho).

(Ejemplo 9 - Referencia)

6-(1H-Indol-5-il)-1-[[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 29]

**Etapa 1**

- 5 Se disolvió 1-(metanosulfonil)piperidin-4-carbaldehído[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]metanol obtenido por el procedimiento descrito en el documento US 2002/895374 (1,00 g) en diclorometano (20 ml). Se añadió reactivo de Dess-Martin (2,19 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron una solución acuosa de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,04 g).

Etapa 2**5-Bromo-N³-[[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]metil]piridin-2,3-diamina**

El compuesto del epígrafe (92 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 2 usando 2,3-diamino-5-bromopiridina (0,75 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,99 g).

- 15 EM (IEP) m/z: 363 (M+H)⁺.

Etapa 3**6-Bromo-1-[[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (59 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (92 mg).

- 20 EM (IEP) m/z: 389 (M+H)⁺.

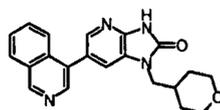
Etapa 4**6-(1H-Indol-5-il)-1-[[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (1,6 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (28 mg).

- 25 EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₂H₂₄N₅O₃S 426,15998; encontrado: 426,16272.

(Ejemplo 11 - Referencia)**6-Isoquinolin-4-il-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 31]



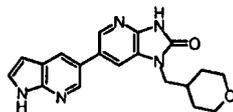
- 30 El compuesto del epígrafe (40 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 4 (60 mg) y ácido isoquinolin-4-ilbórico (37 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₁N₄O₂ 361,16645; encontrado: 361,16727.

- 35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,19-1,34 (2H, m), 1,44-1,53 (2H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 3,15-3,27 (2H, m), 3,70-3,85 (4H, m), 7,71-7,84 (3H, m), 7,86-7,92 (1H, m), 8,04 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,23 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,49 (1H, s), 9,36 (1H, s), 11,76 (1H, s ancho).

(Ejemplo 15)**6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 35]



5 El compuesto del epígrafe (45 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 4 (75 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridina (59 mg).

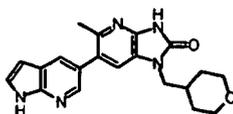
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₂₀N₅O₂ 350,16170; encontrado: 350,16275.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,25-1,38 (2H, m), 1,51 (2H, d, J=11,7 Hz), 2,10 (1H, s ancho), 3,24 (2H, t, J=11,7 Hz), 3,74-3,86 (4H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,91 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,22-8,26 (2H, m), 8,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,59 (1H, s), 11,74 (1H, s).

10 (Ejemplo 17)

5-Metil-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 37]



15 El compuesto del epígrafe (47 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 7 (80 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridina (66 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17731.

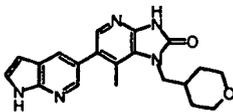
20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,19-1,33 (2H, m), 1,41-1,51 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,16-3,33 (2H, m), 3,66-3,84 (4H, m), 6,47-6,52 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,51-7,55 (1H, m), 7,96 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,21 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,48 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 18)

7-Metil-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25

[Fórmula 38]



El compuesto del epígrafe (64 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 8 (88 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridina (72 mg).

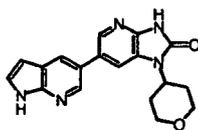
30 EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17698.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,22-1,37 (2H, m), 1,43-1,54 (2H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,26-3,43 (2H, m), 3,78-3,94 (4H, m), 6,47-6,52 (1H, m), 7,51-7,57 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,17 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,61 (1H, s ancho), 11,76 (1H, s ancho).

(Ejemplo 19)

35 **6-(1H-Pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 39]



El compuesto del epígrafe (46 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 2 (61 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (55 mg).

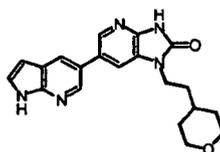
5 EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₈H₁₈N₅O₂ 336,14605; encontrado: 336,14456.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,66-1,75 (2H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 4,44-4,57 (1H, m), 6,48-6,53 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,91 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,23 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,27 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,62 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 20)

10 **6-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 40]



15 El compuesto del epígrafe (36 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 3 (60 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (49 mg).

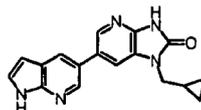
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17712.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,12-1,27 (2H, m), 1,42-1,56 (1H, m), 1,58-1,71 (4H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 6,48-6,52 (1H, m), 7,49-7,52 (1H, m), 7,81 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,20-8,25 (2H, m), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,57 (1H, s ancho), 11,70 (1H, s ancho).

20 (Ejemplo 21)

1-(Ciclopropilmetil)-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 41]



25 El compuesto del epígrafe (51 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (60 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (60 mg).

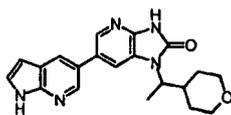
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₇H₁₆N₅O 306,13548; encontrado: 306,13866.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,39-0,54 (4H, m), 1,23-1,36 (1H, m), 3,79 (2H, d, J=6,9 Hz), 6,50-6,55 (1H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,93 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,25-8,28 (2H, m), 8,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,61 (1H, s ancho), 11,75 (1H, s ancho).

30 (Ejemplo 24)

6-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 44]

**Etapa 1****5-Bromo-N³-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil]piridin-2,3-diamina**

5 Se disolvieron 2,3-diamino-5-bromopiridina (1,07 g) y 1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etanona (0,80 g) en metanol (20 ml), y se añadió ácido acético (0,98 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un momento, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,08 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (334 mg). EM (IEP) m/z: 300 (M+H)⁺.

Etapa 2**6-Bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (345 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (344 mg).

15 EM (IEP) m/z: 326 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,27-1,31 (1H, m), 1,52 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,77-1,81 (1H, m), 2,16-2,19 (1H, m), 3,29-3,31 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,90-3,92 (1H, m), 4,04-4,06 (1H, m), 4,15-4,17 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,35 (1H, s).

Etapa 3**20 6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

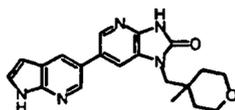
El compuesto del epígrafe (33 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (60 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (49 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17814.

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,11-1,20 (2H, m), 1,24-1,37 (1H, m), 1,49 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,72-1,82 (1H, m), 2,26-2,40 (1H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,28-3,33 (1H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,11-4,22 (1H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,90 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,24 (2H, dd, J=11,9, 1,8 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,58 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 25)**30 1-[(4-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 45]

**Etapa 1****35 4-Metiltetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído**

Se disolvió (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol obtenido por el procedimiento descrito en el documento EP 1431285 (1,02 g) en diclorometano (20 ml). Se añadieron dimetil sulfóxido (5,01 ml), trietilamina (5,46 ml) y un complejo de azufre y trióxido de piridina (3,74 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (647 mg).

Etapa 2**5-Bromo-N³-[(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piridin-2,3-diamina**

El compuesto del epígrafe (574 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 24 usando 2,3-diamino-5-bromopiridina (0,85 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,64 g).

5 EM (IEP) m/z: 300 (M+H)⁺.

Etapa 3**6-Bromo-1-[(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (636 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (574 mg).

10 EM (IEP) m/z: 326 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,14 (3H, s), 1,36-1,39 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,61-3,65 (2H, m), 3,83-3,86 (2H, m), 4,04 (2H, s), 7,32 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,35 (1H, s).

Etapa 4**15 1-[(4-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

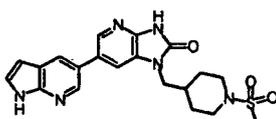
El compuesto del epígrafe (36 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (60 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (49 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17621.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,07 (3H, s), 1,26-1,35 (2H, m), 1,57-1,70 (2H, m), 3,46-3,56 (2H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 6,48-6,54 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,88 (1H, s), 8,20-8,26 (2H, m), 8,53 (1H, s), 11,62 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 26)**25 1-[[1-(Metanosulfonyl)piperidin-4-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 46]

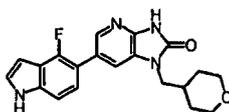


30 El compuesto del epígrafe (4,3 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 9 (28 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (21 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₂H₂₃N₆O₃S 427,15523; encontrado: 427,15738.

(Ejemplo 27 - Referencia)**6-(4-Fluoro-1H-indol-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 47]



35

Etapa 1**4-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol**

5 Se disolvió 5-bromo-4-fluoro-1H-indol obtenido por el procedimiento descrito en Eur. J. Org. Chem. 2956-2969, 2006 (793 mg) en N,N-dimetilformamida (30 ml), y bis(pinacolato)diboro (1,88 g), se añadieron acetato de potasio (1,82 g) y un complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (151 mg). La mezcla se agitó con calentamiento bajo atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante una noche. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano). El aceite incoloro resultante se lavó en suspensión con hexano dando el compuesto del epígrafe (481 mg) como un sólido incoloro.

EM (IE) m/z: 261M⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (12H, s), 6,65-6,68 (1H, m), 7,14-7,17 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J=8,3, 5,5 Hz), 8,27 (1H, s ancho).

Etapa 2

6-(4-Fluoro-1H-indol-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

15 El compuesto del epígrafe (35 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 4 (50 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (46 mg).

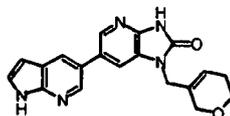
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₀FN₄O₂ 367,15703; encontrado: 367,15767.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,24-1,35 (2H, m), 1,50 (2H, d, J=11,7 Hz), 2,00-2,11 (1H, m), 3,23 (2H, t, J=11,7 Hz), 3,75 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,82 (2H, dd, J=11,7, 2,8 Hz), 6,54-6,56 (1H, m), 7,22 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,44 (1H, t, J=2,8 Hz), 7,71 (1H, s), 8,07 (1H, t, J=1,6 Hz), 11,48 (1H, s), 11,61 (1H, s).

20 (Ejemplo 31)

1-(5,6-Dihidro-2H-piran-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 51]



Etapa 1

25 5-Bromo-N³-(5,6-dihidro-2H-piran-3-ilmetil)piridin-2,3-diamina

El compuesto del epígrafe (434 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 24 usando 2,3-diamino-5-bromopiridina (0,85 g) y 5,6-dihidro-2H-piran-3-carbaldehído obtenido por el procedimiento descrito en el documento US 4532337 (0,58 g).

EM (IEP) m/z: 284 (M+H)⁺.

30 Etapa 2

6-Bromo-1-(5,6-dihidro-2H-piran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (290 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (434 mg).

EM (IEP) m/z: 310 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,18-2,19 (2H, m), 3,75 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,06-4,06 (2H, m), 4,34-4,37 (2H, m), 5,84-5,85 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,0 Hz), 9,12-9,15 (1H, m).

Etapa 3

40 1-(5,6-Dihidro-2H-piran-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

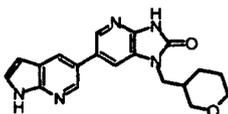
El compuesto del epígrafe (33 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (60 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (47 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₈N₅O₂ 348,14605; encontrado: 348,14610.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,97-2,08 (2H, m), 3,58-3,64 (2H, m), 4,00 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 4,40 (2H, s), 5,77 (1H, s), 6,48-6,53 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,77 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,20-8,27 (2H, m), 8,49-8,53 (1H, m), 11,66 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 32)5 **6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 52]

**Etapas 1****5-Bromo-N³-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)piridin-2,3-diamina**

- 10 El compuesto del epígrafe (743 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 27 usando 2,3-diamino-5-bromopiridina (2,00 g) y tetrahidro-2H-piran-3-carbaldehído obtenido por el procedimiento descrito en el documento US 5071863 (1,34 g).

EM (IEP) m/z: 286 (M+H)⁺.**Etapas 2**15 **6-Bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (741 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (743 mg).

EM (IEP) m/z: 312 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,42-1,43 (1H, m), 1,58-1,61 (1H, m), 1,71-1,72 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,16-2,17 (1H, m), 3,33 (1H, dd, $J=11,5, 8,3$ Hz), 3,50-3,56 (1H, m), 3,77-3,80 (4H, m), 7,12 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapas 3**6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

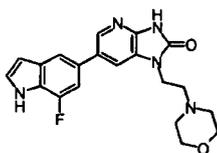
- 25 El compuesto del epígrafe (33 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (60 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (47 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₂₀N₅O₂ 350,16330; encontrado: 350,16330.

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) 1,24-1,37 (1H, m), 1,38-1,51 (1H, m), 1,58-1,67 (1H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,65-3,81 (4H, m), 6,48-6,54 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 8,54 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 11,60 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 33 - Referencia)**6-(7-Fluoro-1H-indol-5-il)-1-(2-morfolin-4-iletal)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 53]

35 **Etapas 1****N-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)-2-morfolin-4-ilacetamide**

5 Se disolvieron 2,3-diamino-5-bromopiridina (2,00 g) y clorhidrato del ácido morfolin-4-ilacético obtenido por el procedimiento descrito en el documento US 6352993 (1,34 g) en acetonitrilo (15 ml). Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,22 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,98 g) y N-metilmorfolina (1,29 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico dando el compuesto del epígrafe (1,40 g) como un sólido amarillo pálido.

EM (IEP) m/z: 315 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,52 (4H, t, J=4,6 Hz), 3,62 (4H, t, J=4,6 Hz), 6,01 (2H, s), 7,84 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,87 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,20 (1H, s).

Etapa 2

5-Bromo-N³-(2-morfolin-4-iletíl)piridin-2,3-diamina

15 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (120 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió lentamente, gota a gota con agitación a 0 °C una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (500 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), seguido por agitación durante una hora. Se añadió hidruro de litio y aluminio (120 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron agua (0,3 ml), y una solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (0,3 ml) y agua (0,6 ml). El material insoluble precipitado se separó por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró dando el compuesto del epígrafe (397 mg).

20 EM (IEP) m/z: 301 (M+H)⁺.

Etapa 3

6-Bromo-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (79 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (397 mg).

25 EM (IEP) m/z: 327 (M+H)⁺.

Etapa 4

6-(7-Fluoro-1H-indol-5-il)-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

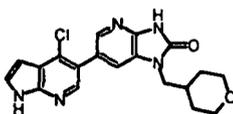
30 El compuesto del epígrafe (2,8 mg) se obtuvo como un sólido amorfo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (79 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 (54 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₁FN₅O₂ 382,16793; encontrado: 382,16871.

(Ejemplo 34)

6-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

35 [Fórmula 54]



El compuesto del epígrafe (26 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 4 (60 mg) y ácido [4-cloro-1-(trioisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]bórico obtenido por el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett. (45), 2317-2319, 2004 (75 mg).

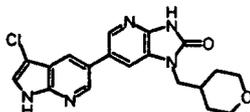
40 EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₉ClN₅O₂ C₁₉H₁₉ClN₅O₂; encontrado: 384,12663.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,20-1,37 (2H, m), 1,46-1,54 (2H, m), 1,99-2,15 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,70-3,87 (4H, m), 6,55-6,59 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,72 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,01 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,26-8,26 (1H, m), 11,69 (1H, s ancho), 12,13 (1H, s ancho).

(Ejemplo 35)

6-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 55]

**5 Etapa 1****5-Bromo-3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo**

5-Bromo-3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (235 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (248 mg) y N,N-dimetilaminopiridina (1,2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (297 mg).

EM (IEP) m/z: 331 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,67 (9H, s), 7,65 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,58 (1H, d, J=2,2 Hz).**Etapa 2****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se calentaron a reflujo en xileno (2000 ml) durante 64 horas 2,3-diamino-5-bromopiridina (50 g) y éster etílico del ácido 2-ciclohexanonacarboxílico (63,5 ml). La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales brutos resultantes se recrystalizaron en tolueno dando el compuesto del epígrafe (30 g).

EM (IEP) m/z: 294 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,61-1,64 (2H, m), 1,72-1,75 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,31-2,32 (2H, m), 5,89-5,90 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,34 (1H, s).

Etapa 3**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se disolvieron el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (1 g), tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol (0,43 g) y trifetilfosfina (1,1 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió azodicarboxilato de isopropilo (0,74 ml) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (0,89 g).

EM (IEP) m/z: 392 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,44-1,49 (2H, m), 1,61-1,62 (2H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,85-1,88 (2H, m), 2,10-2,12 (1H, m), 2,30-2,32 (2H, m), 2,39-2,44 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 3,73 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,97-4,00 (2H, m), 6,00-6,02 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 4**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se añadieron bis(pinacolato)diboro (925 mg), acetato de potasio (715 mg) y un complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) - diclorometano (93 mg) se añadieron a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (893 mg) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla se calentó con agitación bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 6,5 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (723 mg).

EM (IEP) m/z: 440 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (12H, s), 1,45-1,48 (2H, m), 1,58-1,61 (2H, m), 1,75-1,77 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m),

2,12-2,14 (1H, m), 2,31-2,32 (2H, m), 2,43-2,43 (2H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,77 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,96-3,99 (2H, m), 6,00-6,02 (1H, m), 7,48 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,45 (1H, d, J=1,2 Hz).

Etapa 5

5 6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (60 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (120 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (95 mg).

EM (IEP) m/z: 464 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,45-1,56 (2H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,13-2,24 (1H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 3,33-3,41 (2H, m), 3,84 (2H, d, J=7,4 Hz), 3,95-4,02 (2H, m), 6,06-6,10 (1H, m), 7,37 (2H, d, J=1,7 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,94 (1H, s ancho).

Etapa 6

15 6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

15 Se añadió agua destilada (1,5 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (58 mg) en etanol (5 ml), y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) bajo enfriamiento con hielo. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 89 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el material no deseado se separó por filtración. el filtrado resultante se separó añadiendo acetato de etilo y agua destilada. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se solidificó en un disolvente mezclado de diclorometano-hexano y se suspendió añadiendo una pequeña cantidad de acetato de etilo, seguido de agitación durante una noche. El componente sólido se recogió de la solución de mezcla por filtración y se secó dando el compuesto del epígrafe (17 mg).

EM (IEP) m/z: 384 (M+H)⁺.

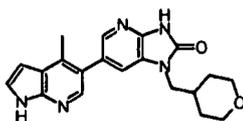
25 EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₉ClN₅O₂ 384,12273; encontrado: 384,12365.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,27-1,38 (2H, m), 1,46-1,55 (2H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 3,79 (2H, d, J=7,4 Hz), 3,80-3,86 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,97 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,28 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,65 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,63 (1H, s ancho), 12,09 (1H, s ancho).

(Ejemplo 36)

30 6-(4-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 56]



Etapa 1

35 5-Bromo-3-iodo-4-metilpiridin-2-amina

Se disolvió 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (3,1 g) en ácido acético (20 ml). Se añadieron N-yodosuccinimida (3,8 g) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se vertió en hielo-agua y se neutralizó con amoníaco acuoso al 28%. A continuación, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó dando el compuesto del epígrafe (4,9 g). EM (IEP) m/z: 313 (M+H)⁺.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,59 (3H, s), 5,01 (1H, s ancho), 8,02 (1H, s).

Etapa 2

5-Bromo-4-metil-3-[(trimetilsilil)etnil]metilpiridin-2-amina

5 El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (3,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), y se añadieron trietilamina (60 ml) y yoduro de cobre (0,04 g). La atmósfera se reemplazó por nitrógeno. se añadieron adicionalmente trimetilsililacetileno (1,1 g) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (2,5 g).

EM (IEP) m/z: 283 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,28 (9H, s), 2,44 (3H, s), 4,99 (1H, s ancho), 8,04 (1H, s).

10 Etapa 3

5-Bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

15 Se añadió una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (14,0 g) en N-metilpirrolidona (200 ml), lentamente gota a gota a una solución de terc-butóxido de potasio (11,6 g) en N-metilpirrolidona (300 ml) a 80 °C, y, a continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y luego se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitado se recogió por filtración con éter dietílico-hexano dando el compuesto del epígrafe (8,6 g).

EM (IEP) m/z: 211 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,62 (3H, s), 6,50-6,54 (1H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 8,35 (1H, s) 9,36 (1H, s ancho).

20 Etapa 4

5-Bromo-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe (339 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (276 mg).

EM (IEP) m/z: 311 (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,67 (9H, s), 2,58 (3H, s), 6,53 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=4,0 Hz), 8,52 (1H, s).

Etapa 5

3-Ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 El compuesto del epígrafe (136 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 35 (179 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (126 mg).

EM (IEP) m/z: 444 (M+H)⁺.

Etapa 6

35 6-(4-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (54 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (136 mg).

EM (IEP) m/z: 364 (M+H)⁺.

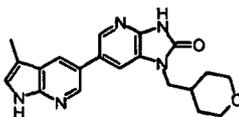
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17525.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,27-1,32 (2H, m), 1,50 (2H, d, J=11,5 Hz), 2,03-2,05 (1H, m), 2,47 (3H, s), 3,21-3,24 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 3,79-3,84 (2H, m), 6,56-6,58 (1H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,10 (1H, s), 11,62 (1H, s ancho), 11,66 (1H, s ancho).

(Ejemplo 37)

45 6-(3-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 57]

**Etapas 1**

5 **5-[3-Ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído**

El compuesto del epígrafe (173 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 35 (296 mg) y 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2004/101565 (159 mg).

EM (IEP) m/z: 458 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,26-1,41 (2H, m), 1,48-1,57 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,20-2,28 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,19-3,29 (2H, m), 3,79-3,88 (4H, m), 5,94-6,00 (1H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 8,04 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,55 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,69 (1H, d, J=2,3 Hz), 9,97 (1H, s).

Etapas 2

15 **3-Ciclohex-1-en-1-il-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (120 mg) se disolvió en metanol (4 ml). Se añadieron clorhidrato de dimetilamina (43 mg) y acetato de sodio (34 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron adicionalmente cianoborohidruro de sodio (46 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (50 mg).

EM (IEP) m/z: 444 (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,46-1,56 (2H, m), 1,65 (2H, d, J=13,2 Hz), 1,75-1,80 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,39 (3H, d, J=1,1 Hz), 2,49-2,52 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 3,85 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,97-4,01 (2H, m), 6,08-6,09 (1H, m), 7,17-7,18 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,00 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,30 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,3 Hz), 9,36 (1H, s).

Etapas 3

30 **6-(3-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (26 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (50 mg).

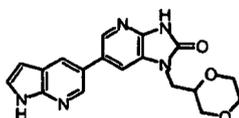
EM (IEP) m/z: 364 (M+H)⁺.

35 EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₀H₂₂N₅O₂ 364,17735; encontrado: 364,17567. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,27-1,35 (2H, m), 1,47-1,51 (2H, m), 2,07-2,11 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,23 (2H, t, J=10,9 Hz), 3,77 (2H, d, J=7,4 Hz), 3,79-3,83 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,17 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,24 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,49-8,51 (1H, m), 11,37 (1H, s), 11,58 (1H, s).

(Ejemplo 38)

40 **1-(1,4-Dioxan-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 58]



Etapas 1**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (312 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y 1,4-dioxan-2-ilmetanol obtenido por el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. 15, 2667-2679 (2007) (135 mg).

EM (IQPA) m/z: 394 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,73-1,76 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,30-2,31 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 3,35-3,93 (9H, m), 6,02 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,3 Hz).

Etapas 2**10 3-Ciclohex-1-en-1-il-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (47 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (122 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (83 mg).

15 EM (IQPA) m/z: 432 [M+H]⁺.

Etapas 3**1-(1,4-Dioxan-2-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (32 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (47 mg).

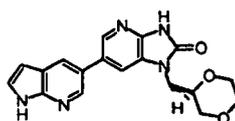
20 EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₈H₁₇N₅O₃ 352,14096; encontrado: 352,14017.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,29-4,01 (9H, m), 6,51-6,52 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,84-7,85 (1H, m), 8,22-8,25 (2H, m), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,62 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 39)**1-[(2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

25

[Fórmula 59]

**Etapas 1****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30 El compuesto del epígrafe (602 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (300 mg) y (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetanol obtenido por el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. 15, 2667-2679 (2007) (169 mg).

EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,73-1,76 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,30-2,31 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,66-3,73 (2H, m), 3,78-3,83 (2H, m), 3,86-3,94 (3H, m), 6,00-6,03 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,3 Hz).

Etapas 2**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto del epígrafe (91 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (180 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (69 mg).

EM (IEP) m/z: 432 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,75-1,80 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 3,41-3,45 (1H, m), 3,57-3,60 (1H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 3,77-3,80 (1H, m), 3,90-4,02 (4H, m), 6,08-6,09 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=3,4, 1,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J=3,4, 2,3 Hz), 7,58 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,09 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,30 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,50 (1H, d, J=1,7 Hz), 9,63 (1H, s ancho).

Etapa 3

1-[(2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (31 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (91 mg).

10 EM (IEP) m/z: 352 (M+H)⁺.

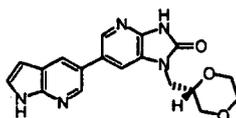
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₈H₁₈N₅O₃ 352,14096; encontrado: 352,13790.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,29-4,01 (9H, m), 6,51-6,52 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,84-7,85 (1H, m), 8,22-8,25 (2H, m), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,62 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 40)

15 **1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 60]



Etapa 1

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20 El compuesto del epígrafe (593 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (300 mg) y (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol obtenido por el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. 15, 2667-2679 (2007) (169 mg).

EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,73-1,76 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,30-2,31 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 3,37 (1H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,66-3,73 (2H, m), 3,78-3,83 (2H, m), 3,86-3,94 (3H, m), 6,00-6,03 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,3 Hz).

Etapa 2

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 El compuesto del epígrafe (89 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (180 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (69 mg).

EM (IEP) m/z: 432 (M+H)⁺.

Etapa 3

35 **1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (32 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (89 mg).

EM (IEP) m/z: 352 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₈H₁₈N₅O₃ 352,14096; encontrado: 352,14104.

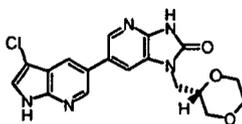
40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,29-4,01 (9H, m), 6,51-6,52 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,84-7,85 (1H, m), 8,22-8,25 (2H, m), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,62 (1H, s), 11,74 (1H, s).

m), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,62 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 41)

6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 61]



5

Etapa 1

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del epígrafe (240 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 40 (353 mg).

EM (IEP) m/z: 442 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (12H, s), 1,74-1,76 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 2,31-2,32 (2H, m), 2,43-2,45 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J=11,5, 9,6 Hz), 3,62 (1H, dd, J=11,5, 2,7 Hz), 3,68-3,70 (2H, m), 3,78-3,87 (2H, m), 3,89-3,90 (2H, m), 3,95-3,97 (1H, m), 6,01-6,03 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,45 (1H, d, J=1,2 Hz).

15

Etapa 2

6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20 El compuesto del epígrafe (122 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (240 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 35 (198 mg).

EM (IEP) m/z: 466 (M+H)⁺.

Etapa 3

6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25 El compuesto del epígrafe (54 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (122 mg).

EM (IEP) m/z: 386 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₈H₁₇ClN₅O₃ 386,10199; encontrado: 386,10009.

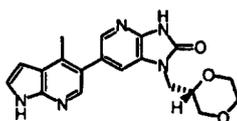
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,33-4,02 (9H, m), 7,74-7,76 (1H, m), 7,91 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,66 (1H, s), 12,10 (1H, s ancho).

30

(Ejemplo 42)

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 62]



Etapa 1

35 **3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (41 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el

compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (153 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 36 (108 mg).

EM (IEP) m/z: 446 (M+H)⁺.

Etapa 2

5 1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (20 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (41 mg).

EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

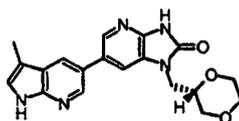
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₂₀N₅O₃ 366,15661; encontrado: 366,15640.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,47 (3H, s), 3,33-3,95 (9H, m), 6,56-6,58 (1H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,92-7,93 (1H, m), 8,09 (1H, s), 11,64-11,67 (2H, m).

(Ejemplo 43)

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 63]



15

Etapa 1

5-[3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído

20 El compuesto del epígrafe (41 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (190 mg) y 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2004/101565 (97 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

Etapa 2

25 3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (27 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 37 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (41 mg).

EM (IEP) m/z: 446 (M+H)⁺.

Etapa 3

30 1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (26 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (49 mg).

EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

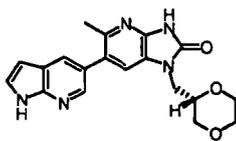
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₂₀N₅O₃ 366,15661; encontrado: 366,15790.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,32 (3H, s), 3,33-4,04 (9H, m), 7,28 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,17-8,18 (1H, m), 8,26 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,50-8,50 (1H, m), 11,38 (1H, s ancho), 11,61 (1H, s ancho).

(Ejemplo 44)

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 64]

**Etapa 1****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (0,64 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 7 (1,0 g).

EM (IEP) m/z: 410 (M+H)⁺.

Etapa 2**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

10 Se añadieron (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol (319 mg) y trifetilfosfina (817 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (640 mg) en tetrahidrofurano (20 ml). A continuación, se añadió gota a gota a 0 °C una solución de azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (730 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó durante 11 horas mientras se calentaba de forma gradual hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (480 mg).

15 EM (IEP) m/z: 308 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,72-1,76 (2H, m), 1,83-1,88 (2H, m), 2,28-2,32 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,60 (3H, s), 3,36 (1H, dd, J=11,5, 9,7 Hz), 3,54-3,60 (1H, m), 3,66-3,71 (2H, m), 3,77-3,81 (2H, m), 3,85-3,92 (3H, m), 5,99-6,01 (1H, m), 7,47 (1H, s).

Etapa 3**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

25 El compuesto del epígrafe (180 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (150 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IEP) m/z: 446 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,75-1,79 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,31-2,35 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,52-2,55 (2H, m), 3,39 (1H, dd, J=11,5, 9,7 Hz), 3,55-3,76 (4H, m), 3,83-3,95 (4H, m), 6,06-6,08 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=3,7, 2,0 Hz), 7,24 (1H, s), 7,39-7,39 (1H, m), 7,89 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,27 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,97 (1H, s).

Etapa 4**1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (75 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (180 mg).

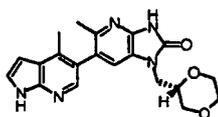
EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,38 (3H, s), 3,28-3,30 (1H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 3,59 (1H, d, J=10,5 Hz), 3,68-3,80 (3H, m), 3,82-3,93 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J=3,4, 1,7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,53-7,53 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J=2,2 Hz), 11,49 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 45)**1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40

[Fórmula 65]

**Etapa 1****3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 5 El compuesto del epígrafe (433 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 44 (470 mg).

EM (IEP) m/z: 456 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (6H, s), 1,58 (6H, s), 1,71-1,76 (2H, m), 1,83-1,88 (2H, m), 1,93 (6H, s), 2,28-2,31 (2H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,43 (1H, dd, J=12,0, 9,7 Hz), 3,58-3,63 (1H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,78-3,97 (5H, m), 4,07-4,09 (2H, m), 6,00-6,02 (1H, m), 7,58 (1H, s).

Etapa 2**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 15 El compuesto del epígrafe (74 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (130 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 36 (106 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

Etapa 3**1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

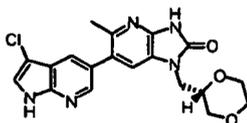
- 20 El compuesto del epígrafe (13 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (70 mg).

EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,15-2,15 (3H, m), 2,25-2,26 (3H, m), 3,39-3,51 (3H, m), 3,56-3,61 (1H, m), 3,67-3,91 (5H, m), 6,55-6,56 (1H, m), 7,29-7,30 (1H, m), 7,47-7,48 (1H, m), 7,95-7,97 (1H, m), 11,50-11,52 (1H, m), 11,64-11,66 (1H, m).

(Ejemplo 46)**6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 66]



30

Etapa 1**6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 35 El compuesto del epígrafe (35 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 45 (130 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 35 (113 mg).

EM (IEP) m/z: 480 (M+H)⁺.

Etapa 2

6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (17 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (35 mg).

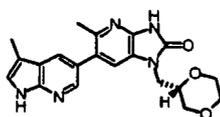
5 EM (IEP) m/z: 400 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,38 (3H, s), 3,27-3,31 (1H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,59 (1H, d, J=10,9 Hz), 3,68-3,80 (3H, m), 3,84-3,88 (1H, m), 3,89-3,94 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,76 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,90 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,53 (1H, s), 12,11 (1H, s).

(Ejemplo 47)

10 **1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[9,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 67]

**Etapa 1**

15 **5-Bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del epígrafe (385 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 35 usando 5-bromo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2009/016460 (365 mg).

EM (IEP) m/z: 311 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,66 (9H, s), 2,23 (3H, d, J=1,5 Hz), 7,41-7,41 (1H, m), 7,94 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,51 (1H, d, J=2,2 Hz).

Etapa 2

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25 El compuesto del epígrafe (105 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 45 (160 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (100 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,75-1,79 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,32-2,34 (2H, m), 2,35 (3H, d, J=1,15 Hz), 2,47 (3H, s), 2,52-2,55 (2H, m), 3,39 (1H, dd, J=11,5, 9,7 Hz), 3,55 (1H, td, J=11,7, 2,9 Hz), 3,65-3,70 (2H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 3,84-3,94 (4H, m), 6,06-6,08 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,24 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,59 (1H, s ancho).

Etapa 3

35 **1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-metil-6-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (42 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (103 mg).

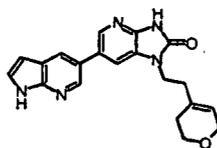
EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,28 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,27-3,31 (1H, m), 3,40-3,52 (2H, m), 3,59 (1H, d, J=10,9 Hz), 3,68-3,93 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,18 (1H, d, J=1,7 Hz), 11,39 (1H, s), 11,49 (1H, s).

(Ejemplo 48)

1-[2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 68]

**Etapas 1****Tetrahidro-4H-piran-4-ilidenacetato de etilo 3,6-Dihidro-2H-piran-4-ilacetato de etilo**

- 5 Se suspendió hidruro de sodio al 55% (2,6 g) en dimetoxietano (150 ml). Se añadió dietilfosonoacetato de etilo (9,6 ml), gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento con hielo durante cinco minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (4,0 g) en dimetoxietano (10 ml), gota a gota sobre la misma durante cinco minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando los compuestos del epígrafe tetrahidro-4H-piran-4-ilidenacetato de etilo (1,7 g) y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilacetato de etilo (2,2 g) ambos como aceite incoloro.

Tetrahidro-4H-piran-4-ilidenacetato de etilo

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,30-2,35 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,74 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 3,77 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 4,16 (2H, q, $J=7$ Hz), 5,68 (1H, s). 3,6-Dihidro-2H-piran-4-ilacetato de etilo

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,12-2,19 (2H, m), 3,01 (2H, s), 3,80 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 4,11-4,19 (4H, m), 5,58-5,62 (1H, m).

Etapas 2**2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)etanol**

El compuesto del epígrafe (1,6 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilacetato de etilo obtenido en la Etapa 1 anterior.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,55 (1H, s ancho), 2,06-2,12 (2H, m), 2,28 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,72 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,80 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 4,11-4,15 (2H, m), 5,53-5,57 (1H, m).

Etapas 3**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (705 mg) se obtuvo como una mezcla por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (146 mg).

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,78 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,26-2,33 (2H, m), 2,36-2,45 (4H, m), 3,78 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 3,97 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,00-4,04 (2H, m), 5,37 (1H, s), 5,96-6,00 (1H, m), 7,30 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapas 4**6-Bromo-1-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 35 El compuesto del epígrafe (192 mg) se obtuvo como un polvo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (705 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,13-2,19 (2H, m), 2,42 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,78 (2H, t, $J=5,4$ Hz), 3,95 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 4,02-4,06 (2H, m), 5,39-5,43 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,10 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,95 (1H, s ancho).

Etapas 5**1-[2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (55 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (100 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (90 mg).

EM (IEP) m/z: 362 (M+H)⁺.

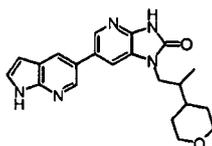
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₀H₁₉N₅O₂ 362,16170; encontrado: 362,16021.

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,07-2,14 (2H, m), 2,36-2,42 (2H, m), 3,63 (2H, t, J=5,7 Hz), 3,86-3,90 (2H, m), 3,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 5,35-5,38 (1H, m), 6,49-6,52 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,86 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,22-8,26 (2H, m), 8,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,56 (1H, s ancho), 11,72 (1H, s ancho).

(Ejemplo 50)

6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-9-il)propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 70]



10 **Etapa 1**

2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)propanoato de etilo

Se disolvió disopropilamina (2,8 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió una solución de n-butil litio en hexano (2,64 N, 11 ml) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta -78 °C. Se añadió una solución de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (4,0 g) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió seguidamente yoduro de metilo (2,2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (4,0 g) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,30-1,46 (2H, m), 1,47-1,55 (1H, m), 1,58-1,66 (1H, m), 1,72-1,84 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,37 (2H, tt, J=11,8, 2,9 Hz), 3,92-4,03 (2H, m), 4,14 (2H, q, J=7,2 Hz).

25 **Etapa 2**

2-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)propan-1-ol

El compuesto del epígrafe (1,4 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1,8 g).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,20-1,72 (7H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 3,59-3,69 (1H, m), 3,95-4,07 (2H, m).

Etapa 3

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[9,5-b]piridin-2-ona

35 El compuesto del epígrafe (255 mg) se obtuvo como una mezcla por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (147 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,43-1,60 (3H, m), 1,63-1,78 (4H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,31-3,42 (2H, m), 3,63 (1H, dd, J=14,1, 8,9 Hz), 3,89 (1H, dd, J=14,1, 6,1 Hz), 3,96-4,06 (2H, m), 5,97-6,03 (1H, m), 7,25 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 4

40 **6-Bromo-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (73 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (255 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,48-1,59 (3H, m), 1,63-1,70 (1H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 3,33-3,42 (3H, m), 3,63 (1H, dd, J=14,0, 8,9 Hz), 3,85 (1H, dd, J=13,3, 5,7 Hz), 3,97-4,07 (2H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 8,06-8,09

(1H, m).

Etapa 5

6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 El compuesto del epígrafe (45 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (73 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (63 mg).

EM (IEP) m/z: 378 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₁H₂₃N₅O₂ 378,19300; encontrado: 378,19239.

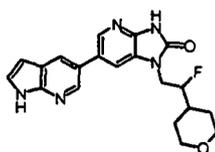
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,81 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,22-1,58 (4H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,82-3,94 (3H, m), 6,50-6,53 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,22-8,25 (2H, m), 8,53 (1H, d, J=1,7 Hz), 11,60 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 51)

1-[2-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

15

[Fórmula 71]



Etapa 1

Fluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo

20 Se disolvió 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 17 ml) se añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A continuación, se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (7,3 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua bajo enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. Se añadió al residuo cloroformo-éter dietílico, y se separó por filtración el material insoluble. A continuación, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano y con cloroformo) dando el compuesto del epígrafe que contenía material insoluble (0,9 g) como un aceite naranja pálido.

25 EM (IEP) m/z: 191 (M+H)⁺.

30 Etapa 2

2-Fluoro(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol

El compuesto del epígrafe (0,4 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,9 g).

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,42-1,66 (3H, m), 1,74-2,05 (3H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 3,68-3,88 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,21-4,28 (0,5H, m), 4,34-4,39 (0,5H, m).

Etapa 3

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[2-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

40 El compuesto del epígrafe (196 mg) se obtuvo como una mezcla por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (151 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,48-1,61 (2H, m), 1,70-1,95 (7H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,39-2,44 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,92-4,06 (3H, m), 4,17 (1H, ddd, J=29,4, 15,2, 2,2 Hz), 4,49 (0,5H, td, J=7,2, 2,2 Hz), 4,61 (0,5H, td, J=7,2, 2,2 Hz),

5,99-6,03 (1H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 8,11 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 4

6-Bromo-1-[2-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 El compuesto del epígrafe (145 mg) se obtuvo como un material amarillo amorfo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (196 mg).

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (10: 1)) δ : 1,23-1,34 (2H, m), 1,49-1,62 (2H, m), 1,70-1,96 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,91-4,19 (4H, m), 4,42-4,50 (0,5H, m), 4,53-4,62 (0,5H, m), 7,30 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 5

10 1-[2-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (27 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (71 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (60 mg).

EM (IEP) m/z: 382 (M+H) $^+$.

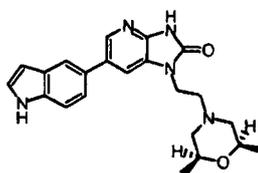
15 EMAR (IEP) [M+H] $^+$ calculado: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ 382,16793; encontrado: 382,16778.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,81 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,22-1,58 (4H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,66-3,76 (1H, m), 3,82-3,94 (3H, m), 6,50-6,53 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,22-8,25 (2H, m), 8,53 (1H, d, J=1,7 Hz), 11,60 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 52 - Referencia)

20 1-{2-[cis-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]etil}-6-(1H-indol-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 72]



Etapa 1

[cis-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]acetato de etilo

25 Se disolvió cis-2,6-Dimetilmorfolina (2,0 g) se disolvió en acetonitrilo (70 ml). Se añadieron bromoacetato de etilo (2,5 ml) y carbonato de potasio (3,1 g) y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante 12 horas. El disolvente se evaporó y seguidamente se añadió al residuo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (2,9 g) como un aceite incoloro.

30

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,93 (2H, t, J=10,6 Hz), 2,76-2,83 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,71-3,81 (2H, m), 4,19 (2H, q, J=7,1 Hz).

Etapa 2

2-[cis-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]etanol

35 El compuesto del epígrafe (2,3 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,9.g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (6H, d, J=6,3 Hz), 1,80-1,88 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=5,5 Hz), 2,70-2,76 (2H, m), 2,71 (1H, s ancho), 3,62 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,63-3,72 (2H, m).

Etapa 3

40 6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-{2-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (248 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (182 mg).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,15 (6H, d, $J=6,3$ Hz), 1,70-1,91 (6H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,37-2,44 (2H, m), 2,64 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 2,77 (2H, d, $J=10,5$ Hz), 3,55-3,65 (2H, m), 3,96 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 5,97-6,02 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=2,0$ Hz) .

Etapa 4

6-Bromo-1-{2-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 10 El compuesto del epígrafe (165 mg) se obtuvo como un material amorfo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (249 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16 (6H, d, $J=6,3$ Hz), 1,85 (2H, t, $J=10,6$ Hz), 2,67 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 2,82 (2H, d, $J=10,5$ Hz), 3,58-3,68 (2H, m), 3,97 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 10,53 (1H, s ancho).

Etapa 5

1-{2-[cis-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]etil}-6-(1H-indol-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 15 El compuesto del epígrafe (33 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (100 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (96 mg).

EM (IEP) m/z: 392 (M+H) $^+$.

EMAR (IEP) [M+H] $^+$ calculado: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 392,20865; encontrado: 392,20833.

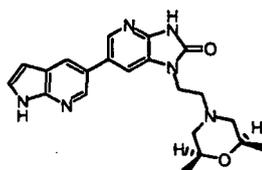
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,15 (6H, d, $J=6,1$ Hz), 1,85 (3H, t, $J=10,7$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 2,86 (2H, d, $J=10,5$ Hz), 3,60-3,71 (2H, m), 4,06 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,60-6,64 (1H, m), 7,29 (1H, t, $J=2,7$ Hz), 7,35-7,40 (1H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,39 (1H, s ancho).

(Ejemplo 53)

1-{2-[cis-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]etil}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25

[Fórmula 73]



El compuesto del epígrafe (53 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 52 (65 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (54 mg).

- 30 EM (IEP) m/z: 393 (M+H) $^+$.

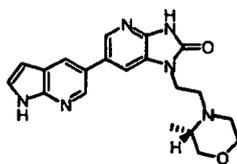
EMAR (IEP) [M+H] $^+$ calculado: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ 393,20390; encontrado: 393,20452.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,02 (6H, d, $J=6,3$ Hz), 1,66 (2H, t, $J=10,5$ Hz), 2,60 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 2,88 (2H, d, $J=11,0$ Hz), 3,38-3,47 (2H, m), 3,96-4,03 (2H, m), 6,48-6,52 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,86 (1H, s), 8,23-8,26 (2H, m), 8,54 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 11,56 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho) .

35 (Ejemplo 54)

1-{2-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]etil}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 74]

**Etapa 1****[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]acetato de etilo**

5 El compuesto del epígrafe (1,6 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 52 usando (3S)-3-metilmorfolina (1,0 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,28 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,65-2,74 (2H, m), 2,77 (1H, dt, $J=11,7, 2,2$ Hz), 3,23-3,27 (1H, m), 3,27 (1H, d, $J=16,3$ Hz), 3,43 (1H, d, $J=16,3$ Hz), 3,64-3,72 (2H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,2$ Hz).

Etapa 2**10 2-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]etanol**

El compuesto del epígrafe (1,3 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1,6 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 2,25-2,38 (2H, m), 2,49-2,59 (1H, m), 2,73 (1H, s ancho), 2,78-2,85 (1H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,28 (1H, dd, $J=11,1, 8,4$ Hz), 3,49-3,58 (1H, m), 3,61-3,73 (3H, m), 3,75-3,82 (1H, m).

15 Etapa 3**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-{2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (443 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (400 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (296 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,85 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,71-1,78 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,37-2,54 (5H, m), 2,85 (1H, dt, $J=11,5, 2,9$ Hz), 3,01-3,16 (2H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 3,78 (1H, dt, $J=11,0, 2,7$ Hz), 3,87-3,98 (2H, m), 5,97-6,02 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 4**6-Bromo-1-{2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

25 El compuesto del epígrafe (364 mg) se obtuvo como un material amorfo amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (443 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,84 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 2,39-2,52 (3H, m), 2,77-2,86 (1H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 3,08-3,17 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,81-3,94 (2H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 8,01-8,08 (1H, m).

Etapa 5**30 1-{2-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]etil}-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (78 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (147 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (126 mg).

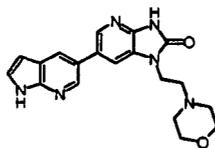
EM (IEP) m/z : 379 ($M+H$) $^+$.

35 EMAR (IEP) [$M+H$] $^+$ calculado: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 379,18825; encontrado: 379,18744.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,75 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 2,27-2,47 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,49 (2H, dd, $J=11,0, 2,8$ Hz), 3,61-3,68 (1H, m), 3,86-3,96 (1H, m), 3,97-4,08 (1H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=2,9$ Hz), 7,86-7,88 (1H, m), 8,22-8,25 (2H, m), 8,54 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 11,56 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

40 (Ejemplo 55)**1-(2-Morfolin-4-iletel)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 75]

**Etapas 1****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 5 El compuesto del epígrafe (340 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (300 mg) y N-(2-hidroxietil)morfolina (201 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,71-1,78 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 2,53 (4H, t, J=4,6 Hz), 2,68 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,67 (4H, t, J=9,6 Hz), 3,97 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,99-6,02 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,0 Hz).

10 **Etapas 2****3-Ciclohex-1-en-1-il-1-(2-morfolin-4-iletil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 15 El compuesto del epígrafe (308 mg) se obtuvo como un material amorfo amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (325 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (234 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,74-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,47-2,53 (2H, m), 2,53-2,59 (4H, m), 2,75 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,65-3,70 (4H, m), 4,08 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,05-6,09 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=3,7, 2,0 Hz), 7,38-7,41 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,28 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,09 (1H, s).

Etapas 320 **1-(2-Morfolin-9-iletel)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (143 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (308 mg).

EM (IEP) m/z: 365 (M+H) $^+$.

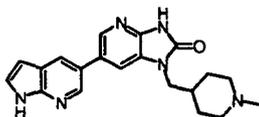
EMAR (IEP) [M+H] $^+$ calculado: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ 365,17260; encontrado: 365,17207.

- 25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,44-2,49 (4H, m), 2,63 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,48-3,53 (4H, m), 4,00 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,51 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,51-7,54 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,22-8,25 (2H, m), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,57 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 56)**1-[(1-Metilpiperidin-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30

[Fórmula 76]

**Etapas 1****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 35 El compuesto del epígrafe (126 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y (1-metilpiperidin-4-il)metanol (132 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36-1,50 (2H, m), 1,63-1,96 (9H, m), 2,26-2,34 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,38-2,44 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,73 (2H, d, J=7, Hz), 5,97-6,03 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 8,08 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapas 2

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 El compuesto del epígrafe (132 mg) se obtuvo como un material amorfo amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (126 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (91 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,55 (2H, m), 1,69-1,81 (4H, m), 1,84-1,95 (6H, m), 2,25 (3H, s), 2,29-2,38 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,83 (2H, d, J=6,8 Hz), 6,04-6,09 (1H, m), 6,57-6,61 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,36-7,40 (1H, m), 8,06 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,28 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,91 (1H, s ancho).

Etapa 3**1-[(1-Metilpiperidin-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

10 El compuesto del epígrafe (50 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (132 mg).

EM (IEP) m/z: 363 (M+H)⁺.

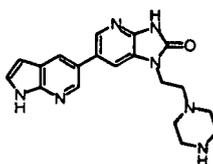
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₀H₂₂N₆O 363,19333; encontrado: 363,19277.

15 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,22-1,39 (2H, m), 1,52-1,62 (2H, m), 1,75-1,91 (3H, m), 2,15 (3H, s), 2,77 (2H, d, J=10,0 Hz), 3,76 (2H, d, J=7,1 Hz), 6,49-6,54 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,87-7,91 (1H, m), 8,22-8,26 (2H, m), 8,53-8,56 (1H, m), 11,58 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 57)**1-[2-Piperazin-1-iletíl]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

20

[Fórmula 77]

**Etapa 1****1-[2-(4-Acetilpiperazin-1-iletíl)-6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[9,5-b]piridin-2-ona**

25 El compuesto del epígrafe (174 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y 2-(4-acetilpiperazin-1-iletíl)etanol (176 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,78 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,27-2,34 (2H, m), 2,37-2,44 (2H, m), 2,49 (2H, t, J=4,9 Hz), 2,53 (2H, t, J=4,9 Hz), 2,70 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,41 (2H, t, J=5,0 Hz), 3,57 (2H, t, J=5,0 Hz), 3,98 (2H, t, J=6,3 Hz), 5,98-6,02 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 2**1-[2-(4-Acetilpiperazin-1-iletíl)-3-ciclohex-1-en-1-il]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30 El compuesto del epígrafe (156 mg) se obtuvo como un material amorfo amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (174 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (114 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,73-1,82 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,30-2,38 (2H, m), 2,45-2,60 (6H, m), 2,77 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,42 (2H, t, J=4,9 Hz), 3,58 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,09 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,04-6,10 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=3,5, 1,8 Hz), 7,40-7,49 (2H, m), 8,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,30 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,0 Hz), 10,04 (1H, s ancho).

Etapa 3**1-[2-Piperazin-1-iletíl]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto del epígrafe (34 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (156 mg).

EM (IEP) m/z: 364 (M+H)⁺.

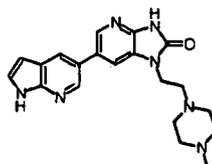
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₁H₂₃N₇O₂ 364,18858; encontrado: 364,18800.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,34-2,45 (4H, m), 2,55-2,67 (6H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,82-7,87 (1H, m), 8,21-8,26 (2H, m), 8,52-8,57 (1H, m), 11,73 (1H, s ancho).

5 (Ejemplo 58)

1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 78]



Etapa 1

10 6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (177 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (147 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,25-2,34 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,36-2,48 (6H, m), 2,50-2,62 (4H, m), 2,67 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,96 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,98-6,02 (1H, m), 7,42 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 2

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (173 mg) se obtuvo como un material amorfo amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (177 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (123 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,72-1,81 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,30-2,38 (2H, m), 2,38-2,70 (10H, m), 2,76 (2H, t, J=6,8 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,8 Hz), 6,05-6,09 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=3,4, 2,0 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,47 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,28 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,37 (1H, s ancho).

Etapa 3

1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (74 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (173 mg).

EM (IEP) m/z: 378 (M+H)⁺.

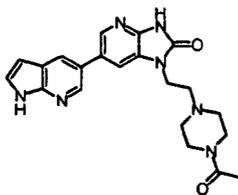
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₀H₂₃N₇O 378,20290; encontrado: 378,20325.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,10 (3H, s), 2,17-2,35 (4H, m), 2,62 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,28-3,30 (4H, m), 3,97 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,49-6,52 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,85-7,87 (1H, m), 8,23 (2H, dd, J=5,7, 1,8 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,55 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 59)

35 1-[2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 79]

**Etapa 1****4-[2-(6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-yl-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-yl)-etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

- 5 El compuesto del epígrafe (551 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (400 mg) y 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (468 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,70-1,78 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,38-2,44 (2H, m), 2,44-2,50 (4H, m), 2,68 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,36-3,41 (4H, m), 3,97 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 5,98-6,02 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 2**6-Bromo-1-(2-piperazin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (249 mg) se obtuvo como un material amorfo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (551 mg).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,49-2,57 (4H, m), 2,68 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,88 (4H, t, $J=4,9$ Hz), 3,95 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,04 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 3**1-[2-(4-Acetilpiperazin-1-yl)etil]-6-bromo-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 20 El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (100 mg) se disolvió en cloroformo (10 ml). Se añadieron trietilamina (0,128 ml) y cloruro de acetilo (0,026 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (114 mg) como un sólido incoloro.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,08 (3H, s), 2,52 (2H, t, $J=5,1$ Hz), 2,57 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 2,72 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,44 (2H, t, $J=4,8$ Hz), 3,60 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 3,98 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 10,70 (1H, s ancho).

Etapa 4**1-[2-(4-Acetilpiperazin-1-yl)etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

- 30 El compuesto del epígrafe (38 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (114 mg) y 5-(9,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (91 mg).

EM (IEP) m/z : 406 ($M+H$) $^+$.

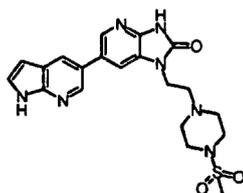
EMAR (IEP) $[M+H]^+$ calculado: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ 406,19915; encontrado: 406,19850.

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,96 (3H, s), 2,38-2,50 (4H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,32-3,38 (4H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,85-7,90 (1H, m), 8,22-8,27 (2H, m), 8,53-8,57 (1H, m), 11,57 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 60)**1-[2-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-yl]etil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40

[Fórmula 80]

**Etapa 1****6-Bromo-1-((2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 59 (100 mg) se disolvió en cloroformo (10 ml). Se añadieron trietilamina (0,128 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,036 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (82 mg) como un sólido incoloro.

10 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 2,63 (4H, t, $J=4,9$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 2,80 (3H, s), 3,15 (4H, t, $J=4,9$ Hz), 4,02 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 7,71-7,73 (1H, m), 7,88 (1H, s ancho), 8,02 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 2**1-((2-(4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

15 El compuesto del epígrafe (68 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (82 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (59 mg).

EM (IEP) m/z : 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

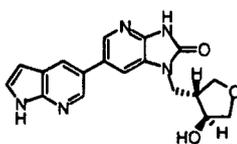
EMAR (IEP) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculado: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 442,16613; encontrado: 442,16415.

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,55-2,62 (4H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 2,80 (3H, s), 3,00-3,07 (4H, m), 3,97-4,04 (2H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J=2,7$ Hz), 7,86-7,90 (1H, m), 8,22-8,26 (2H, m), 8,54-8,56 (1H, m), 11,57 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 61)**1-([trans-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il]metil)-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

25

[Fórmula 81]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1**4-Oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo**

30 Se suspendió hidruro de sodio al 55% (1,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió una solución de glicolato de etilo (3,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se evaporó dando un sólido incoloro. Este se suspendió en dimetil sulfóxido (20 ml), y se añadió acrilato de metilo (4,3 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa al 5% de ácido sulfúrico (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (3,0 g) como un sólido incoloro.

35

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,54 (1H, t, $J=8,3$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,97 (1H, d, $J=17,1$ Hz), 4,05 (1H, d, $J=17,1$ Hz), 4,43-4,54 (2H, m).

Etapa 2

4-Hidroxitetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1,6 g) se disolvió en metanol (150 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,6 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente dando el compuesto del epígrafe (1,3 g).

Etapa 3

- 10 **trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo - cis-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo**

El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (1,3 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml).

- 15 Se añadieron imidazol (1,2 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se separó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe, isómero trans (0,6 g) e isómero cis (1,4 g) como aceites incoloros, respectivamente.

isómero trans

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 2,95-3,01 (1H, m), 3,62 (1H, dd, $J=9,0$, 3,7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,91-4,00 (2H, m), 4,14 (1H, t, $J=8,3$ Hz), 4,63-4,68 (1H, m).

isómero cis

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,86 (9H, s), 3,07-3,15 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,72 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 3,94 (1H, dd, $J=9,4$, 4,3 Hz), 4,01 (1H, t, $J=8,3$ Hz), 4,20 (1H, t, $J=9,0$ Hz), 4,59-4,64 (1H, m).

Etapa 4

- 25 **[trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]metanol**

El compuesto del epígrafe (0,16 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (0,59 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,77 (1H, s ancho), 2,24-2,35 (1H, m), 3,54-3,69 (4H, m), 3,93 (1H, dd, $J=9,1$, 5,2 Hz), 4,03 (1H, dd, $J=8,8$, 6,8 Hz), 4,21-4,27 (1H, m).

- 30 **Etapa 5**

6-Bromo-1-[[trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 35 El compuesto del epígrafe (229 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (160 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,10 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,71-1,79 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 3,60-3,71 (3H, m), 3,92 (1H, dd, $J=14,4$, 9,0 Hz), 4,01 (1H, dd, $J=9,3$, 6,1 Hz), 4,13 (1H, dd, $J=9,3$, 5,1 Hz), 4,20-4,24 (1H, m), 5,98-6,01 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

- 40 **Etapa 6**

1-[[trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 45 El compuesto del epígrafe (191 mg) se obtuvo como un material amorfo amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (229 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (165 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,09 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,74-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,46-2,54 (2H, m), 2,67-2,76 (1H, m), 3,65 (1H, dd, $J=9,3$, 2,9 Hz), 3,73-3,82 (2H, m), 3,98-4,08 (2H, m), 4,17

(1H, dd, J=9,3, 5,1 Hz), 4,26-4,30 (1H, m), 6,05-6,10 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=3,4, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,44-7,47 (1H, m), 8,09 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,33 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,51 (1H, d, J=2,0 Hz), 10,48 (1H, s ancho).

Etapa 7

5 **1-[[trans-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (61 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (191 mg).

EM (IEP) m/z: 352 (M+H)⁺.

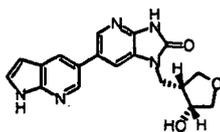
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₈H₁₇N₅O₃ 352,14096; encontrado: 352,14065.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,44-3,50 (1H, m), 3,55 (1H, dd, J=8,7, 3,8 Hz), 3,69-3,97 (5H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,94-4,99 (1H, m), 6,51 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,80-7,87 (1H, m), 8,22-8,25 (2H, m), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 62)

15 **1-[[cis-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 82]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1

20 **cis-4-(Hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol**

El compuesto del epígrafe (0,17 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 61 (0,42 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,37-2,47 (1H, m), 3,61-3,95 (7H, m), 4,21 (1H, s ancho), 4,45-4,50 (1H, m).

Etapa 2

25 **cis-4-([terc-butil(Difenil)silil]oxi)metil]tetrahidrofuran-3-il]metil]tetrahidrofuran-3-ol**

El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,39 g) se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadieron trietilamina (0,92 ml), dimetilaminopiridina (0,04 g) y cloruro de terc-butildifenilsililo (1,02 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,0 g) como un aceite incoloro.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 2,37-2,48 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 3,67 (1H, t, J=8,8 Hz), 3,77-3,86 (2H, m), 3,86-3,94 (3H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 7,36-7,47 (6H, m), 7,64-7,69 (4H, m).

Etapa 3

35 **terc-butil(difenil){[cis-4-(tetra-2H-piran-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il]metoxi}silano**

El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (149 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml). Se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (0,11 ml) y ácido p-toluenosulfónico (14 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (126 mg) como un aceite incoloro.

40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (9H, s), 1,34-1,81 (6H, m), 2,43-2,61 (1H, m), 3,36-3,51 (1H, m), 3,56-4,10 (7H, m), 4,33-

4,46 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 7,34-7,46 (6H, m), 7,62-7,70 (4H, m).

Etapa 4

[cis-4-(Tetra-2H-piran-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il]metanol

5 El compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (126 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (0,32 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (49 mg) como un aceite incoloro.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,49-1,66 (4H, m), 1,70-1,87 (2H, m), 2,43-2,62 (1,5H, m), 3,48-3,58 (1,5H, m), 3,59-4,01 (7H, m), 4,36-4,43 (0,5H, m), 4,45-4,54 (1H, m), 4,70-4,74 (0,5H, m).

Etapa 5

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[cis-4-(tetra-2H-piran-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

15 El compuesto del epígrafe (91 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (71 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (49 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46-1,95 (10H, m), 2,26-2,38 (2H, m), 2,36-2,49 (2H, m), 2,76-2,89 (1H, m), 3,42-3,56 (1H, m), 3,74-4,16 (6H, m), 4,24-4,33 (0,5H, m), 4,45-4,50 (0,5H, m), 4,52-4,58 (0,5H, m), 4,64 (0,5H, dd, $J=4,9, 2,7$ Hz), 5,98-6,05 (1H, m), 7,36 (0,5H, d, $J=2,0$ Hz), 7,46 (0,5H, d, $J=2,0$ Hz), 7,56 (0,5H, d, $J=2,0$ Hz), 8,06-8,10 (1H, m), 8,11 (0,5H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 6

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[cis-4-(tetra-2H-piran-2-iloxi)tetrahidrofuran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25 El compuesto del epígrafe (82 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (91 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (69 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30-1,66 (4H, m), 1,67-1,84 (4H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 2,46-2,54 (2H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 3,39-3,55 (1H, m), 3,70-3,78 (0,5H, m), 3,79-4,08 (5,0H, m), 4,11-4,39 (2H, m), 4,51-4,56 (0,5H, m), 4,56-4,60 (0,5H, m), 4,65-4,69 (0,5H, m), 6,06-6,10 (1H, m), 6,58-6,61 (1H, m), 7,41-7,45 (1,5H, m), 7,57 (0,5H, d, $J=2,0$ Hz), 8,07-8,12 (1H, m), 8,30 (1H, t, $J=2,2$ Hz), 8,49-8,55 (1H, m), 9,83-9,92 (1H, m).

Etapa 7

1-[[cis-4-Hidroxitetrahidrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

35 El compuesto del epígrafe (22 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (82 mg).

EM (IEP) m/z : 352 ($M+H$) $^+$.

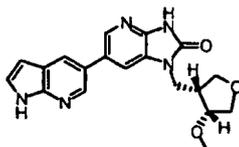
EMAR (IEP) $[M+H]^+$ calculado: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ 352,14096; encontrado: 352,14081.

40 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,53-2,64 (1H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 3,73-3,81 (2H, m), 3,94-4,06 (2H, m), 4,15-4,21 (1H, m), 5,17-5,27 (1H, m), 6,51 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,50-7,54 (1H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 8,24 (2H, d, $J=2,0$ Hz), 8,54 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 11,66 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 63)

1-[[cis-4-Metoxitetrahidrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 83]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1

terc-Butil{[cis-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metoxi}difeniilsilano

- 5 Se disolvió cis-4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)tetrahydrofuran-3-il]metil}tetrahydrofuran-3-ol obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 62 (0,93 g) en tetrahydrofurano (30 ml). 55% Se añadió hidruro de sodio (228 mg) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos y seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,62 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua bajo enfriamiento con hielo y, seguidamente, se eliminó el tetrahydrofurano por destilación. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (0,91 g) como un sólido incoloro.

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (9H, s), 2,47-2,58 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,59-3,65 (1H, m), 3,72 (1H, dd, J=10,0, 7,3 Hz), 3,79 (1H, dd, J=10,0, 4,2 Hz), 3,88-3,99 (4H, m), 7,34-7,45 (6H, m), 7,64-7,71 (4H, m).

Etapa 2

[cis-4-Metoxitetrahydrofuran-3-il]metanol

El compuesto del epígrafe (171 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 11 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,91 g).

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,42-2,54 (1H, m), 2,75 (1H, s ancho), 3,37 (3H, s), 3,76-3,96 (6H, m), 4,01-4,09 (1H, m).

Etapa 3

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-1-[[cis-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 25 El compuesto del epígrafe (334 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (250 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (169 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,68-1,79 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,27-2,35 (2H, m), 2,38-2,46 (2H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,65-3,78 (3H, m), 3,91-4,07 (4H, m), 5,99-6,04 (1H, m), 7,47 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,09 (1H, t, J=1,0 Hz).

Etapa 4

- 30 **3-Ciclohex-1-en-1-il-1-1-[[cis-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (246 mg) se obtuvo como un material amorfo naranja pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (334 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (240 mg).

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,73-1,81 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 2,48-2,54 (2H, m), 2,89-3,00 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,73-3,81 (2H, m), 3,81-3,86 (1H, m), 3,98-4,07 (3H, m), 4,18 (1H, dd, J=14,3, 7,9 Hz), 6,07-6,11 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=3,5, 1,8 Hz), 7,43-7,47 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,2 Hz), 10,58 (1H, s ancho).

Etapa 5

- 40 **1-[[cis-4-Metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (50 mg) se obtuvo como un polvo incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (246 mg).

EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₁₉N₅O₃ 366,15661; encontrado: 366,15583.

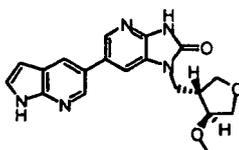
5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,73-2,85 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,58 (1H, t, J=8,9 Hz), 3,67 (1H, dd, J=9,6, 3,5 Hz), 3,76 (1H, t, J=7,8 Hz), 3,83-3,91 (2H, m), 3,97 (1H, dd, J=14,0, 8,4 Hz), 4,07 (1H, dd, J=14,5, 6,5 Hz), 6,51 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,52 (1H, t, J=2,7 Hz), 7,81-7,84 (1H, m), 8,22-8,26 (2H, m), 8,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,60 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 64)

1-[[trans-4-Metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10

[Fórmula 84]



y un enantiómero del mismo

Etapas 1

trans-4-(Hidroximetil)tetrahydrofuran-3-ol

15 El compuesto del epígrafe (0,30 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 61 (0,89 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,66-1,72 (1H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 3,55-3,74 (4H, m), 3,87 (1H, t, J=5,6 Hz), 3,94 (1H, dd, J=9,8, 5,1 Hz), 4,09 (1H, dd, J=8,8, 7,3 Hz), 4,33 (1H, s ancho).

Etapas 2

20 **trans-4-([terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil]tetrahydrofuran-3-il]metil]tetrahydrofuran-3-ol**

El compuesto del epígrafe (0,39 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,30 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,06 (9H, s), 2,19 (1H, s ancho), 2,34-2,43 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 3,64-3,70 (2H, m), 3,82 (1H, dd, J=9,6, 5,0 Hz), 4,04 (1H, dd, J=8,8, 7,6 Hz), 4,27-4,33 (1H, m), 7,36-7,46 (6H, m), 7,62-7,68 (4H, m).

25 **Etapas 3**

terc-Butil[[trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metoxi]difenilsilano

El compuesto del epígrafe (0,35 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (0,39 g).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,06 (9H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,52-3,67 (3H, m), 3,73-3,84 (3H, m), 3,97 (1H, dd, J=8,9, 7,0 Hz), 7,34-7,47 (6H, m), 7,60-7,68 (4H, m).

Etapas 4

[trans-4-Metoxitetrahydrofuran-3-il]metanol

El compuesto del epígrafe (0,075 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (0,35 g).

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (1H, s ancho), 2,38-2,47 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,59-3,67 (3H, m), 3,78 (1H, dd, J=9,8, 2,7 Hz), 3,81-3,85 (1H, m), 3,91 (1H, dd, J=9,5, 5,1 Hz), 4,00 (1H, dd, J=9,0, 6,8 Hz).

Etapas 5

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

40 El compuesto del epígrafe (118 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando

el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (166 mg) y [trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metanol obtenido en la Etapa 4 anterior (75 mg).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,70-1,79 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,37-2,45 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,62-3,75 (2H, m), 3,78 (1H, dd, $J=9,9$, 3,1 Hz), 3,81-3,85 (1H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 4,09 (1H, dd, $J=9,9$, 5,2 Hz), 5,98-6,03 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,12 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 6

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[trans-4-metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del epígrafe (102 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (119 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (197 mg).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,73-1,82 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 2,79-2,87 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,72 (1H, dd, $J=9,0$, 3,7 Hz), 3,77-3,86 (2H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 3,97-4,09 (2H, m), 4,12 (1H, dd, $J=10,0$, 5,1 Hz), 6,06-6,10 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J=3,5$, 1,8 Hz), 7,41-7,44 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,32 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 9,84 (1H, s ancho).

Etapa 7

1-[[trans-4-Metoxitetrahydrofuran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20 El compuesto del epígrafe (26 mg) se obtuvo como un polvo naranja pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (102 mg).

EM (IEP) m/z : 366 (M+H) $^+$.

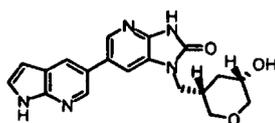
EMAR (IEP) $[M+H]^+$ calculado: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 366,15661; encontrado: 366,15599.

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,70-2,79 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,54 (1H, dd, $J=9,0$, 4,2 Hz), 3,66 (1H, dd, $J=9,8$, 2,2 Hz), 3,79-3,95 (5H, m), 6,51 (1H, dd, $J=3,4$, 1,7 Hz), 7,51-7,54 (1H, m), 7,96 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,24-8,28 (2H, m), 8,56 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 11,67 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 65)

1-[[cis-5-Hidroxitetrahydro-2H-piran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 85]



30 y un enantiómero del mismo

Etapa 1

4-Anilino-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de metilo

35 El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 61 (1,0 g) se disolvió en tolueno (20 ml). Se añadieron anilina (0,76 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,011 g) y la mezcla se calentó bajo reflujo mientras se deshidratava durante 17 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,2 g) como un sólido amarillo pálido.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,76 (3H, s), 4,80 (2H, t, $J=3,2$ Hz), 4,95 (2H, t, $J=3,2$ Hz), 6,93 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,08 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 7,30 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 9,10 (1H, s ancho).

Etapa 2

(4Z)-3-(Yodometil)-4-(fenilimino)tetrahydrofuran-3-carboxilato de metilo

Se suspendió terc-butóxido de potasio (5,2 g) en benceno (40 ml). Se añadió una solución del compuesto obtenido

en la Etapa 1 anterior (8,5 g) y 18-corona-6 (12,3 g) en benceno (40 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió diyodometano (9,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (3,5 g) como un sólido amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,61 (1H, d, $J=10,1$ Hz), 3,79 (1H, d, $J=10$ Hz), 3,85 (3H, s), 4,17 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 4,19 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 4,28 (1H, d, $J=16,0$ Hz), 4,60 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m).

10 Etapa 3

5-Oxotetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (3,5 g) se disolvió en benceno (300 ml). Se añadió una solución de hidruro de tri-n-butilestaño (3,9 ml) y azobisisobutironitrilo (0,3 g) en benceno (300 ml), gota a gota con calentamiento bajo reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se calentó seguidamente bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución acuosa al 10% de fluoruro de potasio y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,3 g) as un aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,69 (1H, dd, $J=17,0, 6,2$ Hz), 2,84 (1H, dd, $J=17,1, 7,3$ Hz), 3,14-3,23 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J=11,7, 6,6$ Hz), 4,04 (2H, s), 4,08 (1H, dd, $J=11,7, 4,4$ Hz).

Etapa 4

cis-5-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

trans-5-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

El compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (1,6 g) se disolvió en metanol (100 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,5 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de neutralización con ácido acético. El metanol se eliminó por destilación. Se añadió cloruro de sodio a la solución residual y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando un alcohol bruto (1,5 g).

El compuesto del epígrafe isómero cis (2,1 g) y isómero trans (0,18 g) se obtuvieron ambos como aceites incoloros por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 61 usando el alcohol bruto resultante (1,5 g).

isómero cis

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,54-1,66 (1H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,64-2,76 (1H, m), 3,02 (1H, t, $J=10,4$ Hz), 3,32 (1H, t, $J=11,1$ Hz), 3,64-3,77 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m).

isómero trans

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,08 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,76-1,85 (1H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,41 (1H, dd, $J=11,2, 5,9$ Hz), 3,59-3,65 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,77-3,86 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m).

Etapa 5

Ácido cis-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico

Se disolvió cis-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de metilo en la Etapa 4 anterior (300 mg) en metanol (15 ml). Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (3,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El metanol se eliminó por destilación y luego se añadió al residuo una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (3,2 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente dando el compuesto del epígrafe (267 mg) como un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,07 (6H, d, $J=3,9$ Hz), 0,88 (9H, s), 1,61-1,72 (1H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 3,10 (1H, dd, $J=10,9, 9,2$ Hz), 3,42 (1H, t, $J=10,7$ Hz), 3,68-3,78 (1H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 4,03 (1H, ddd, $J=11,4, 4,3, 1,2$ Hz), 10,52 (1H, s ancho).

50 Etapa 6

[cis-5-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}tetrahidro-2H-piran-3-il]metanol

5 El compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (267 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron trietilamina (0,214 ml) y cloroformiato de etilo (0,118 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y seguidamente el precipitado se separó por filtración. Se añadió una solución de borohidruro de sodio (77,7 mg) en agua (2 ml) gota a gota al filtrado bajo enfriamiento con hielo, y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El tetrahidrofurano se eliminó por destilación, y seguidamente se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (251 mg) como un aceite incoloro.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,07 (6H, d, $J=3,2$ Hz), 0,88 (9H, s), 1,13-1,27 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,90-3,96 (1H, m).

Etapa 7**15 6-Bromo-1-{{cis-5-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}tetrahidro-2H-piran-3-il}metil}-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (405 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (251 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,07 (6H, d, $J=1,0$ Hz), 0,88 (9H, s), 1,51-1,53 (1H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,17-2,27 (1H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,38-2,44 (2H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 3,65-3,93 (5H, m), 5,98-6,02 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,10 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 8**25 1-{{cis-5-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}tetrahidro-2H-piran-3-il}metil}-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (204 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 7 anterior (405 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (204 mg).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, d, $J=2,4$ Hz), 0,88 (9H, s), 1,34-1,47 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,25-2,38 (3H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 3,15 (1H, dd, $J=10,7, 8,5$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J=11,2, 9,5$ Hz), 3,70-3,85 (4H, m), 3,99 (1H, dd, $J=14,4, 9,0$ Hz), 6,06-6,10 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J=3,5, 1,8$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 8,09 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,31 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,52 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 10,18 (1H, s ancho).

Etapa 9**35 1-{{cis-5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il}metil}-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (10 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 8 anterior (204 mg).

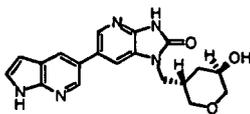
EM (IEP) m/z: 366 (M+H) $^+$.

EMAR (IEP) [M+H] $^+$ calculado: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 366,15661; encontrado: 366,15645.

40 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,25-1,36 (1H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 3,08 (1H, t, $J=10,0$ Hz), 3,22 (1H, t, $J=10,6$ Hz), 3,58-3,68 (1H, m), 3,77-3,92 (3H, m), 3,96 (1H, dd, $J=14,5, 7,7$ Hz), 6,58 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,46 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,82 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,24 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,46 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

(Ejemplo 66)**45 1-{{trans-5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il}metil}-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 86]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1

Ácido trans-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico

- 5 El compuesto del epígrafe (165 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 5 del Ejemplo 65 usando trans-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo (184 mg) obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 65.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,08 (6H, d, $J=3,2$ Hz), 0,90 (9H, s), 1,79-1,87 (1H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 2,91-2,99 (1H, m), 3,41 (1H, dd, $J=11,4, 5,7$ Hz), 3,65 (1H, dd, $J=11,2, 2,7$ Hz), 3,79-3,96 (3H, m).

10 Etapa 2

[trans-5-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2H-piran-3-il]metanol

El compuesto del epígrafe (154 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 65 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (165 mg).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,68 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 2,07-2,20 (1H, m), 2,38 (1H, s ancho), 3,42 (1H, dd, $J=11,4, 5,7$ Hz), 3,47-3,55 (1H, m), 3,57-3,64 (3H, m), 3,77 (1H, dd, $J=11,4, 3,5$ Hz), 3,80-3,88 (1H, m).

Etapa 3

6-Bromo-1-[[trans-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2H-piran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 20 El compuesto del epígrafe (167 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (183 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (154 mg).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,03 (6H, d, $J=11,7$ Hz), 0,85 (9H, s), 1,64-1,70 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,37-2,43 (2H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 3,42 (2H, td, $J=10,9, 6,2$ Hz), 3,64-3,73 (2H, m), 3,78 (1H, dd, $J=14,3, 8,2$ Hz), 3,87 (1H, dd, $J=14,2, 7,3$ Hz), 3,89-3,97 (1H, m), 5,97-6,02 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 4

1-[[trans-5-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidro-2H-piran-3-il]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 30 El compuesto del epígrafe (138 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (167 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (117 mg).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,01 (6H, d, $J=11,5$ Hz), 0,82 (9H, s), 1,67-1,81 (4H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 3,40-3,53 (2H, m), 3,66-3,78 (2H, m), 3,84-4,01 (3H, m), 6,05-6,10 (1H, m), 6,58-6,60 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,44-7,47 (1H, m), 8,09 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,31 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 10,76 (1H, s ancho).

Etapa 5

1-[[trans-5-Hidroxitetrahidro-2H-piran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 40 El compuesto del epígrafe (50 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (138 mg).

EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₁₉N₅O₃ 366,15661; encontrado: 366,15579.

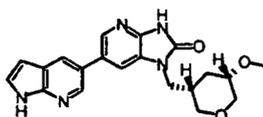
RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,07-1,13 (1H, m), 1,50-1,62 (2H, m), 3,51 (2H, dd, $J=11,5, 2,4$ Hz), 3,59 (2H, dd, $J=11,2,$

2,9 Hz), 3,69-3,79 (3H, m), 4,65 (1H, s ancho), 6,50 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,51 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 8,16-8,19 (1H, m), 8,21 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 11,71 (1H, s ancho).

(Ejemplo 67)

5 **1-[[cis-5-Metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]metil]-6-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 87]



y un enantiómero del mismo

Etapas 1

10 **terc-Butil(dimetil)((cis-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)silano**

El compuesto del epígrafe (222 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 65 (180 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,06 (12H, d, J=3,4 Hz), 0,88 (18H, s), 1,13-1,29 (2H, m), 1,46-1,91 (9H, m), 1,95-2,09 (4H, m), 2,95-3,10 (4H, m), 3,17-3,29 (2H, m), 3,46-4,02 (14H, m), 4,51-4,57 (2H, m), 4,93-4,98 (1H, m).

15 **Etapas 2**

cis-5-[(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tetrahydro-2H-pirano-3-ol

El compuesto del epígrafe (136 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (222 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,17-1,32 (2H, m), 1,47-1,86 (6H, m), 1,97-2,18 (2H, m), 2,37 (1H, s ancho), 3,02-3,33 (3H, m), 3,46-4,02 (5H, m), 4,53-4,60 (1H, m).

Etapas 3

cis-3-Metoxi-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tetrahydro-2H-pirano

El compuesto del epígrafe (123 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (136 mg).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,08-1,20 (1H, m), 1,47-1,63 (4H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,74-1,86 (1H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,99-3,15 (2H, m), 3,21-3,37 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,46-3,55 (1H, m), 3,56-3,66 (1H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 3,91-4,10 (2H, m), 4,52-4,58 (1H, m).

Etapas 4

[cis-5-Metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]metanol

30 El compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (115 mg) se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de eliminar el metanol por destilación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (68 mg) como un aceite incoloro.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,14-1,28 (1H, m), 1,83-1,97 (2H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 3,11-3,22 (2H, m), 3,28-3,37 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,53-3,61 (2H, m), 3,91-4,02 (2H, m).

Etapas 5

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[cis-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

40 El compuesto del epígrafe (114 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (137 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (68 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,47 (1H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,18-2,36 (3H, m),

2,38-2,45 (2H, m), 3,26-3,36 (3H, m), 3,38 (3H, s), 3,71-3,83 (2H, m), 3,86-3,95 (2H, m), 5,98-6,03 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 6

5 **3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[cis-5-metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (113 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (114 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (99 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,48 (1H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,15-2,23 (1H, m), 2,28-2,37 (3H, m), 2,47-2,53 (2H, m), 3,27-3,37 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,78-4,03 (4H, m), 6,06-6,11 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=3,5, 1,8 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,31 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,2 Hz), 10,90 (1H, s ancho).

Etapa 7

15 **1-[[cis-5-Metoxitetrahydro-2H-piran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

15 El compuesto del epígrafe (68 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (113 mg).

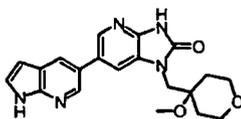
EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

20 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,07-1,21 (1H, m), 2,09-2,23 (2H, m), 2,95 (1H, t, J=10,1 Hz), 3,10 (1H, t, J=10,5 Hz), 3,17-3,25 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,67-3,95 (4H, m), 6,50-6,53 (1H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,88-7,90 (1H, m), 8,24 (2H, d, J=1,7 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,62 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 68)

1-[(4-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 88]



25

Etapa 1

4-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído

30 El compuesto del epígrafe (0,47 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 25 usando (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metanol obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2008/029825 (0,68 g).

Etapa 2

5-Bromo-N³-[(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piridin-2,3-diamina

El compuesto del epígrafe (0,11 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 24 usando 2,3-diamino-5-bromopiridina (0,56 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,47 g).

35 EM (IEP) m/z: 316 (M+H)⁺.

Etapa 3

6-Bromo-1-[(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (0,12 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (0,11 g).

40 EM (IEP) m/z: 344 (M+H)⁺.

Etapa 4

1-[(4-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

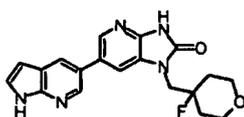
5 El compuesto del epígrafe (45 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (115 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (82 mg).

EMAR (IEP) [(M+H)⁺]

calculado: C₂₀H₂₂N₅O₃ 380,17226; encontrado: 380,17388. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,59-1,73 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,42-3,57 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 3,91-3,98 (2H, m), 6,49-6,54 (1H, m), 7,50-7,58 (1H, m), 7,82 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,19-8,27 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J=11,0, 1,8 Hz), 11,74 (1H, s ancho).

10 (Ejemplo 69)**1-[(4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 89]

**15 Etapa 1****4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo**

El compuesto del epígrafe (0,4 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 51 usando tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,0 g).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,83-1,93 (2H, m), 2,07-2,28 (2H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,88 (2H, ddd, J=11,7, 5,1, 2,4 Hz).

Etapa 2**(4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metanol**

El compuesto del epígrafe (0,15 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,41 g).

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,63-1,89 (4H, m), 2,00 (1H, s ancho), 3,61 (2H, d, J=20,7 Hz), 3,73 (2H, td, J=11,3, 2,4 Hz), 3,79-3,87 (2H, m).

Etapa 3**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30 El compuesto del epígrafe (353 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (134 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,70-1,82 (4H, m), 1,82-2,01 (4H, m), 2,27-2,35 (2H, m), 2,38-2,46 (2H, m), 3,70 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 4,01 (2H, d, J=22,9 Hz), 5,99-6,05 (1H, m), 7,48 (1H, m), 8,11 (1H, d, J=1,7 Hz).

35 Etapa 4**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto del epígrafe (200 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (353 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (181 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,73-2,06 (8H, m), 2,31-2,39 (2H, m), 2,46-2,53 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,84-3,93 (2H, m), 4,07-4,17 (2H, m), 6,06-6,11 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=3,4, 2,0 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,57 (1H, m), 8,09 (1H, J=2,2

Hz), 8,32 (1H, J=2,0 Hz), 8,51 (1H, J=2,0 Hz), 9,50 (1H, s ancho).

Etapa 5

1-[(4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del epígrafe (127 mg) se obtuvo como un polvo marrón pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (200 mg).

EM (IEP) m/z: 368 (M+H)⁺.

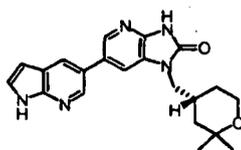
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₁₈FN₅O₂ 368,15119; encontrado: 368,15228.

- 10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,66-1,95 (4H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,14 (2H, J=22,2 Hz), 6,50-6,54 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 8,19 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,26 (1H, d, J=1,7 Hz) 8,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 11,71 (1H, s ancho), 11,75 (1H, s ancho).

(Ejemplo 70)

1-[(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 15 [Fórmula 90]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1

2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo

- 20 Se añadieron isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (693 mg) y terc-butanol (438 μl) a una solución de 2,2-dimetiltetrahydro-4H-piran-4-ona (350 mg) en dimetoxietano (10 ml) con agitación. Se añadió terc-butoxido de potasio (766 mg), en tres porciones bajo enfriamiento a -20 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y seguidamente se agitó durante 18 horas. Se añadió éter dietílico y la mezcla se filtró a través de Celite. A continuación, el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (321 mg).

- 25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,69-1,93 (4H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,61-3,66 (1H, m), 3,77-3,81 (1H, m).

Etapa 2

Ácido 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico

- 30 Se añadió una solución acuosa 2,25 M de hidróxido de potasio (6 ml) al compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (321 mg), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una noche. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se lavó con éter dietílico, y se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que la solución de reacción era ácido, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (264 mg).

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,55-1,71 (2H, m), 1,82 (2H, t, J=13,7 Hz), 2,69-2,75 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,78-3,81 (1H, m).

Etapa 3

(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol

- 40 El compuesto del epígrafe (220 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (264 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,08-1,25 (8H, m), 1,58-1,65 (2H, m), 1,92-1,94 (1H, m), 3,46 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,66-3,71 (1H, m), 3,76-3,81 (1H, m).

Etapas 4**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (255 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (150 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (103 mg).

EM (IEP) m/z: 420 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,53-1,56 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 2,22-2,33 (3H, m), 2,40-2,44 (2H, m), 3,59-3,78 (5H, m), 6,01-6,02 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,7 Hz).

10 Etapas 5**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

15 El compuesto del epígrafe (176 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (255 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (108 mg).

EM (IEP) m/z: 458 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,57-1,62 (2H, m), 1,76-1,80 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,32-2,37 (3H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 3,63 (1H, t, J=12,3 Hz), 3,73-3,82 (3H, m), 6,08-6,10 (1H, m), 6,60-6,61 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,29-8,30 (1H, m), 8,49-8,50 (1H, m), 9,07 (1H, s ancho).

20 Etapas 6**1-[(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (57 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (176 mg).

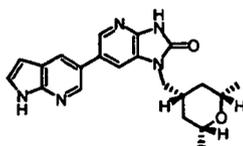
25 EM (IEP) m/z: 378 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₃N₅O₂ 378,19300; encontrado: 378,19044.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,09 (3H, s), 1,10-1,25 (2H, m), 1,11 (3H, s), 1,47 (2H, t, J=11,2 Hz), 2,22-2,31 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J=12,0, 4,0 Hz), 3,72 (2H, d, J=7,4 Hz), 6,51-6,52 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,91-7,92 (1H, m), 8,23-8,25 (2H, m), 8,55 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,59 (1H, s ancho), 11,75 (1H, s ancho).

30 (Ejemplo 71)**1-[(2R-4r-6S)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metil]-6-(1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 91]

**35 Etapas 1****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2R-4r-6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto del epígrafe (152 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (150 mg) y [(2R-4r-6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metanol (103 mg) obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2007/070201. EM (IEP) m/z: 420 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,97-1,05 (2H, m), 1,19 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,58-1,62 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,84-1,89

(2H, m), 2,10-2,19 (1H, m), 2,29-2,33 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,69 (2H, d, J=7,4 Hz), 6,01-6,02 (1H, m), 7,26-7,27 (1H, m), 8,10 (1H, d, J=1,7 Hz).

Etapa 2

5 **3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(2R-4r-6S)-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (150 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (152 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (97 mg).

EM (IEP) m/z: 458 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,02-1,09 (2H, m), 1,19 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,65-1,68 (2H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,18-2,27 (1H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,80 (2H, d, J=6,9 Hz), 6,08-6,09 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=3,4, 1,7 Hz), 7,35 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,07 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,29 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,76 (1H, s ancho).

Etapa 3

15 **1-[[[(2R-4r-6S)-2,6-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (65 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (150 mg).

EM (IEP) m/z: 378 (M+H)⁺.

20 EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₃N₅O₂ 378,19300;

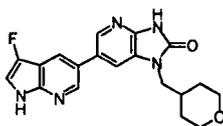
encontrado: 378,19088.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,86-0,93 (2H, m), 1,05 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,54-1,57 (2H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,74 (2H, d, J=7,4 Hz), 6,51-6,52 (1H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,24-8,25 (2H, m), 8,55 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,59 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

25 (Ejemplo 96)

6-(3-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-9-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 116]



30 Etapa 1

5-Bromo-3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe (0,52 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 35 usando 5-bromo-3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2009/016460 (1,2 g).

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,66 (9H, s), 7,42 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 2

3-Ciclohex-1-en-1-il-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

40 El compuesto del epígrafe (104 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 35 (192 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (125 mg).

EM (IEP) m/z: 448 (M+H)⁺.

Etapas 3**6-(3-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (60 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (104 mg).

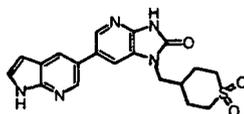
EM (IEP) m/z: 368 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₈FN₅O₂ 368,15228; encontrado: 368,15682.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,28-1,37 (2H, m), 1,49-1,52 (2H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 3,24 (2H, t, J=11,2 Hz), 3,77 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,81-3,85 (2H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,29-8,30 (2H, m), 8,63 (1H, d, J=1,7 Hz), 11,59 (1H, s ancho), 11,62 (1H, s ancho).

(Ejemplo 97)**1-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 117]



15

Etapas 1**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

20 El compuesto del epígrafe (313 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y (1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol obtenido por el procedimiento descrito en US 2007/82931 (187 mg).

EM (IQPA) m/z: 440 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,78 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 1,96-2,20 (5H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,38-2,44 (2H, m), 2,97 (2H, dd, J=17,9, 8,7 Hz), 3,11 (2H, d, J=13,4 Hz), 3,78 (2H, d, J=6,8 Hz), 6,00-6,02 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapas 2**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30 El compuesto del epígrafe (91 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (309 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 478 [M+H]⁺

Etapas 3**1-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

35 El compuesto del epígrafe (63 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (91 mg).

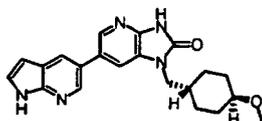
EM (IQPA) m/z: 398 [M+H]⁺

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,72-1,84 (2H, m), 1,97-2,00 (2H, m ancho), 2,21-2,23 (1H, m ancho), 3,09-3,11 (4H, m), 3,83 (2H, d, J=7,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J=3,1, 1,9 Hz), 7,53 (1H, t, J=3,1 Hz), 7,95 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,24-8,28 (2H, m), 8,56 (1H, d, J=1,9 Hz), 11,64 (1H, s ancho), 11,75 (1H, s ancho).

(Ejemplo 98)

1-[(trans-4-Metoxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 118]

**Etapa 1****5 (trans-4-Metoxiciclohexil)metanol (cis-4-metoxiciclohexil)metanol**

El compuesto del epígrafe, isómero trans (0,59 g) e isómero cis (0,94 g), se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico (2,0 g).

isómero trans

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,98-1,02 (2H, m), 1,15-1,25 (2H, m), 1,44-1,50 (1H, m), 1,83-1,87 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,46 (2H, d, $J=6,3$ Hz).

isómero cis

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,55 (7H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,43-3,45 (1H, m), 3,47-3,48 (2H, m).

Etapa 2**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(trans-4-metoxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

15 El compuesto del epígrafe (216 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y (trans-4-metoxiciclohexil)metanol obtenido en la Etapa 1 anterior (164 mg).

EM (IQPA) m/z : 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,10-1,23 (5H, m), 1,73-1,88 (7H, m), 2,08-2,11 (2H, m), 2,30-2,31 (2H, m), 2,42-2,43 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,68 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 6,00-6,02 (1H, m), 7,27 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 3**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(trans-4-metoxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

25 El compuesto del epígrafe (223 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (205 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (131 mg).

EM (IQPA) m/z : 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$ **Etapa 4****1-[(trans-4-Metoxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

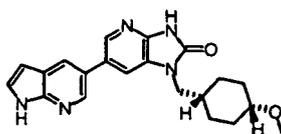
30 El compuesto del epígrafe (141 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (223 mg).

EM (IQPA) m/z : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,08-1,14 (5H, m), 1,66-1,68 (2H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 1,97-1,99 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,72-3,74 (3H, m), 6,52 (1H, dd, $J=2,8, 1,9$ Hz), 7,53 (1H, t, $J=2,8$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,24 (2H, t, $J=2,3$ Hz), 8,55 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 11,58 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 99)**1-[(cis-4-Metoxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 119]

**Etapa 1****6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(cis-4-metoxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (298 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 98 (164 mg).

EM (IQPA) m/z: 420 [M+H]⁺

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,33-1,46 (6H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 1,86-1,93 (5H, m), 2,30-2,31 (2H, m), 2,42-2,42 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,43-3,46 (1H, m ancho), 3,68 (2H, d, J=7,3 Hz), 6,00-6,02 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 2**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(cis-4-metoxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

15 El compuesto del epígrafe (208 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (191 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 458 [M+H]⁺

Etapa 3**1-[(cis-4-Metoxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

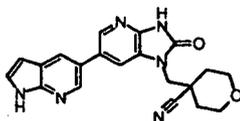
20 El compuesto del epígrafe (135 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (208 mg).

EM (IQPA) m/z: 378 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,92 (10H, m), 3,18 (4H, s), 3,73 (3H, d, J=7,1 Hz), 6,51 (1H, dd, J=3,3, 1,8 Hz), 7,52 (1H, t, J=2,8 Hz), 7,88 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,24 (2H, dd, J=4. 1, 2,1 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 11,57 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

(Ejemplo 100)**4-[[2-Oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

[Fórmula 120]



30

Etapa 1**4-[(6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

35 El compuesto del epígrafe (39 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y (4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2008/029825 (161 mg).

EM (IQPA) m/z: 417 [M+H]⁺

Etapa 2

4-[[3-Ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

5 El compuesto del epígrafe (39 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (39 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirroló[2,3-b]piridina (25 mg).

EM (IQPA) m/z: 455 [M+H]⁺

Etapa 3**4-[[2-Oxo-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo**

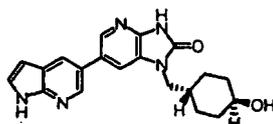
10 El compuesto del epígrafe (15 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (39 mg).

EM (IQPA) m/z: 375 [M+H]⁺

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,85-1,95 (4H, m), 3,46 (2H, t, J=12,0 Hz), 3,92-3,94 (2H, m ancho), 4,22 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J=3,3, 1,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J=2,2, 1,6 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,28 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,76 (2H, s ancho).

(Ejemplo 101)**1-[[trans-4-Hidroxiciclohexil]metil]-6-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 121]

**20 Etapa 1****trans-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo de etilo cis-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo**

El compuesto del epígrafe, isómero trans (0,85 g) e isómero cis (1,0 g), se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 62 usando etilo 4-hidroxiciclohexanocarboxilato (2,0 g).

25 isómero trans

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,24 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,30-1,32 (2H, m), 1,46-1,49 (2H, m), 1,89-1,96 (4H, m), 2,21-2,23 (1H, m), 3,55-3,58 (1H, m), 4,11 (2H, q, J=7,1 Hz).

isómero cis

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,03 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,49-1,50 (2H, m), 1,61-1,66 (4H, m), 1,92-1,95 (2H, m), 2,27-2,30 (1H, m), 3,88-3,90 (1H, m), 4,12 (2H, q, J=7,1 Hz).

Etapa 2**(trans-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metanol**

El compuesto del epígrafe (0,83 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 anterior (0,85 g).

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 0,97-1,00 (2H, m), 1,27-1,32 (2H, m), 1,45-1,47 (1H, m), 1,78-1,81 (2H, m), 1,87-1,91 (2H, m), 3,45 (2H, d, J=6,3 Hz), 3,51-3,54 (1H, m).

Etapa 3**6-Bromo-1-[[trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil]metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto del epígrafe (273 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (279

mg).

EM (IQPA) m/z: 520 [M+H]⁺

Etapa 4

5 **1-[(trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (205 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (208 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 558 [M+H]⁺

10 Etapa 5

1-[(trans-4-Hidroxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (96 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (205 mg).

EM (IQPA) m/z: 364 [M+H]⁺

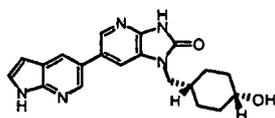
15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,06-1,14 (5H, m), 1,60-1,63 (2H, m ancho), 1,81-1,87 (3H, m ancho), 3,73 (2H, d, J=10,2 Hz), 4,49 (1H, d, J=4,4 Hz), 6,52 (1H, dd, J=3,3, 1,7 Hz), 7,53 (1H, dd, J=2,9, 1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,24 (2H, dd, J=2,9, 2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,58 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 102)

1-[(cis-4-Hidroxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20

[Fórmula 122]



Etapa 1

(cis-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metanol

25 El compuesto del epígrafe (0,89 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando cis-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 101 (1,0 g).

RMN de ¹H (CDC13) δ: 0,03 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,26-1,29 (1H, m), 1,46-1,48 (6H, m), 1,65-1,66 (2H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,96-3,97 (1H, m).

Etapa 2

30 **6-Bromo-1-[(cis-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (251 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (279 mg).

EM (IQPA) m/z: 520 [M+H]⁺

35 Etapa 3

1-[(cis-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

40 El compuesto del epígrafe (194 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (208 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 558 [M+H]⁺

Etapa 4

1-[(cis-4-Hidroxiciclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 El compuesto del epígrafe (92 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (194 mg).

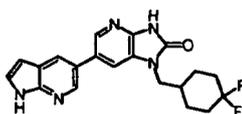
EM (IQPA) m/z: 364 [M+H]⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,30-1,98 (6H, m), 3,73-3,81 (3H, m), 4,29 (1H, d, J=3,2 Hz), 6,51-6,52 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J=2,8, 1,6 Hz), 7,87 (1H, d, J=6,8 Hz), 8,23-8,26 (2H, m), 8,54 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,58 (1H, s ancho), 11,73 (1H, s ancho).

10 (Ejemplo 103)

1-[(4,4-Difluorociclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 123]



Etapa 1

15 (4,4-Difluorociclohexil)metanol

El compuesto del epígrafe (0,423 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (1,13 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,29-1,33 (2H, m), 1,56-1,58 (1H, m), 1,63-1,80 (2H, m), 1,84-1,86 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 3,52 (2H, d, J=6,6 Hz).

20 Etapa 2

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (236 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y (4,4-difluorociclohexil)metanol obtenido en la Etapa 1 anterior (171 mg).

25 EM (IQPA) m/z: 426 [M+H]⁺

Etapa 3

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 El compuesto del epígrafe (108 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (171 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 464 [M+H]⁺

Etapa 4

1-[(4,4-Difluorociclohexil)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

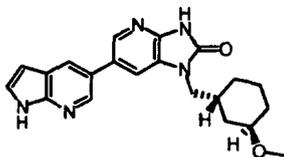
35 El compuesto del epígrafe (86 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (108 mg).

EM (IQPA) m/z: 384 [M+H]⁺

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,26-1,40 (2H, m), 1,66-1,78 (4H, m), 1,94-2,09 (3H, s), 3,80 (2H, d, J=7,3 Hz), 6,52 (1H, dd, J=3,3, 1,8 Hz), 7,52-7,54 (1H, m), 7,92 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,25 (2H, d, J=2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,2 Hz), 11,61 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 104)**1-([trans-3-Metoxiciclohexil]metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 124]



5 y un enantiómero del mismo

Etapa 1**(trans-3-Metoxiciclohexil)metanol (cis-3-Metoxiciclohexil)metanol**

El compuesto del epígrafe, isómero trans (0,41 g) e isómero cis (0,39 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando ácido 3-metoxiciclohexanocarboxílico (2,0 g).

10 isómero trans

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,02-1,05 (1H, m), 1,14-1,21 (1H, m), 1,25-1,27 (1H, m), 1,33-1,36 (1H, m), 1,49-1,56 (1H, m), 1,71-1,75 (1H, m), 1,84-1,94 (3H, m), 3,31 (3H, s), 3,45-3,47 (2H, m), 3,53-3,54 (1H, m).

isómero cis

15

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,85-0,89 (2H, m), 1,09-1,16 (1H, m), 1,23-1,30 (1H, m), 1,53-1,57 (1H, m), 1,70-1,75 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,05-2,08 (1H, m), 2,13-2,15 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,50-3,51 (2H, m).

Etapa 2**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-([trans-4-metoxiciclohexil]metil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**20

El compuesto del epígrafe (281 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg), (trans-3-metoxiciclohexil)metanol obtenido en la Etapa 1 anterior (164 mg) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) en lugar de azodicarboxilato de diisopropilo (267 mg).

EM (IQPA) m/z: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 25

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,03-1,05 (1H, m), 1,16-1,22 (1H, m), 1,28-1,33 (1H, m), 1,40-1,43 (2H, m), 1,52-1,55 (1H, m), 1,60-1,76 (6H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,21-2,22 (2H, m), 2,32-2,32 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,46-3,48 (1H, m), 3,68 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 5,91-5,93 (1H, m), 7,91 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 8,06 (1H, d, $J=2,1$ Hz).

Etapa 3**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-([trans-3-metoxiciclohexil]metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**30

El compuesto del epígrafe (142 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (168 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 35

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,09-1,98 (12H, m), 2,25-2,37 (3H, m), 2,47-2,53 (2H, m), 3,25 (4H, s), 3,54-3,59 (1H, m), 3,79 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 6,06-6,09 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J=3,7, 1,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,39-7,42 (1H, m), 8,09 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,28 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,50 (1H, s), 9,35 (1H, s).

Etapa 4**1-([trans-3-Metoxiciclohexil]metil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

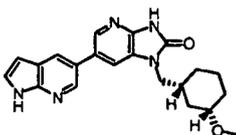
El compuesto del epígrafe (86 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (141 mg).

40 EM (IQPA) m/z: 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,02-1,42 (5H, m), 1,54-1,57 (1H, m), 1,69-1,72 (2H, m), 2,12-2,15 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,44-3,47 (1H, m ancho), 3,73 (2H, d, $J=16,3$ Hz), 6,50 (1H, dd, $J=3,2, 1,8$ Hz), 7,51 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 8,52 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 11,57 (1H, s ancho), 11,72 (1H, s ancho).

(Ejemplo 105)5 **1-[[cis-3-Metoxiciclohexil]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 125]



y un enantiómero del mismo

Etapa 110 **6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[cis-4-metoxiciclohexil]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (215 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 104 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (280 mg) y (cis-3-metoxiciclohexil)metanol obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 104 (164 mg).

EM (IQPA) m/z: 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,83-1,01 (2H, m), 1,13-1,21 (1H, m), 1,51-1,54 (1H, m), 1,67-1,78 (6H, m), 1,94-1,97 (2H, m), 2,21-2,21 (2H, m), 2,32-2,33 (2H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,66-3,77 (2H, m), 5,91-5,93 (1H, m), 7,92 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 220 **3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[cis-3-metoxiciclohexil]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (124 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (168 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,98-1,94 (10H, m), 1,97-2,13 (3H, m), 2,32-2,35 (2H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,81 (2H, ddd, $J=27,9, 7,2, 3,6$ Hz), 6,07-6,09 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J=3,7, 1,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,43 (1H, t, $J=2,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,29 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 9,80 (1H, s ancho).

Etapa 330 **1-[[cis-3-Metoxiciclohexil]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

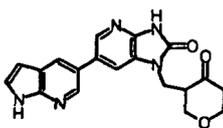
El compuesto del epígrafe (86 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (123 mg).

EM (IQPA) m/z: 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,86-1,01 (3H, m), 1,11-1,15 (1H, m), 1,52-1,55 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 1,83-1,96 (3H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,72-3,77 (2H, m), 6,50 (1H, dd, $J=3,4, 1,6$ Hz), 7,51 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 11,57 (1H, s ancho), 11,72 (1H, s ancho).

(Ejemplo 106)40 **1-[[4-Oxotetrahydro-2H-piran-3-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 126]

**Etapa 1****4-Oxotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo**

5 Se añadió, diisopropilamida de litio (solución de 1,14 mol/l en n-hexano/tetrahidrofurano, 2,5 ml), gota a gota a una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (260 mg) en tetrahidrofurano (13 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante una hora mientras se calentaba hasta 0 °C. La solución de reacción se enfrió de nuevo hasta -78 °C, se añadió triamida hexametilfosfórica (452 µl) y, a continuación, cianoformiato de etilo (280 µl) a la misma temperatura. La mezcla se agitó durante una hora mientras se calentaba hasta 0 °C. La solución de reacción se separó añadiendo agua destilada y acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (210 mg).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, t, J=6,9 Hz), 2,36-2,42 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 4,23 (3H, q, J=7,3 Hz), 4,29-4,26 (2H, m), 11,86 (1H, s).

Etapa 2**1,4,8-Trioxaspiro[4,5]decane-6-carboxilato de etilo**

15 Se añadió bis(trimetilsiloxi)etano (3,68 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (860 mg) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió hasta -15 °C y se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (92 µl). La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba hasta 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió piridina (0,2 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y seguidamente se separó la mezcla añadiendo diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (956 mg).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,65-1,75 (1H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 3,90-4,03 (6H, m), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz).

Etapa 3**1,4,8-Trioxaspiro[4,5]dec-6-ilmetanol**

El compuesto del epígrafe (152 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 33 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (211 mg) e hidruro de litio y aluminio (60 mg).

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,17-1,27 (1H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 1,98-2,06 (1H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 3,76-3,64 (4H, m), 3,92-3,76 (4H, m).

Etapa 4**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-(1,4,8-trioxaspiro[4,5]dec-6-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

35 El compuesto del epígrafe (120 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (151 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (243 mg).

EM (IEP) m/z: 450 (M+H)⁺.

40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,61-1,78 (3H, m), 1,82-1,92 (3H, m), 2,24-2,34 (3H, m), 2,37-2,44 (2H, m), 3,49 (1H, d, J=5,5 Hz), 3,55-3,63 (1H, m), 3,74-3,89 (4H, m), 3,96-4,11 (4H, m), 6,03-5,96 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,09 (1H, d, J=1,8 Hz).

Etapa 5**3-Ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(1,4,8-trioxaspiro[4,5]dec-6-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

45 El compuesto del epígrafe (94 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (115 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (76 mg).

EM (IEP) m/z: 488 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,62-1,71 (1H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,85-1,95 (3H, m), 2,30-2,40 (3H, m), 2,45-2,53 (2H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 3,77-3,84 (3H, m), 3,92-4,15 (6H, m), 6,03-6,09 (1H, m), 6,58-6,62 (1H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,08 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,75 (1H, s ancho).

5 Etapa 6

1-[(4-Oxotetrahidro-2H-piran-3-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (11 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (90 mg).

10 EM (IEP) m/z: 346 (M+H)⁺.

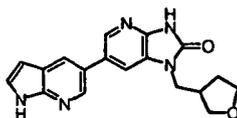
EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₁₇N₅O₃ 364,14096; encontrado: 364,14502.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,34-2,47 (2H, m), 3,20-3,51 (4H, m), 4,59 (2H, s), 6,47-6,52 (1H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,74 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,19 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,24 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,65 (1H, s ancho), 11,71 (1H, s ancho).

15 (Ejemplo 107)

6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 127]



Etapa 1

20 6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (85 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (100 mg) y tetrahidrofuran-3-ilmetanol (42 μl).

EM (IQPA) m/z: 378 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,79 (5H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 2,01-2,09 (1H, m), 2,30-2,32 (2H, m), 2,39-2,44 (2H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 3,64 (1H, dd, J=8,9, 4,8 Hz), 3,77-3,80 (3H, m), 3,90 (1H, dd, J=14,2, 7,6 Hz), 3,99 (1H, td, J=8,2, 5,8 Hz), 6,00-6,03 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 2

6-Bromo-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 El compuesto del epígrafe (55 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (85 mg).

EM (IQPA) m/z: 298 [M+H]⁺

Etapa 3

6-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

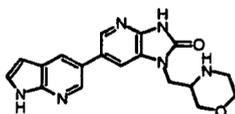
35 El compuesto del epígrafe (39 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (55 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 mg).

EM (IQPA) m/z: 336 [M+H]⁺

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,64-1,67 (1H, m), 1,89-1,94 (1H, m), 2,48-2,50 (4H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,51 (1H, dd, J=8,4, 5,5 Hz), 3,61-3,67 (2H, m), 3,80 (1H, td, J=8,0, 5,5 Hz), 3,87 (2H, d, J=7,6 Hz), 6,50 (1H, dd, J=3,1, 1,8 Hz), 7,51 (1H, t, J=3,1 Hz), 7,92 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,24 (2H, d, J=1,8 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 11,61 (1H, s), 11,71 (1H, s ancho).

(Ejemplo 108)**1-(Morfolin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 128]

**5 Etapa 1****3-[(6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del epígrafe (469 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (471 mg) y 3-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2006/99352 (521 mg).

EM (IQPA) m/z: 493 [M+H]⁺**Etapa 2****3-[[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del epígrafe (177 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (197 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 531 [M+H]⁺**Etapa 3****20 1-(Morfolin-3-ilmetil)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[9,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (64 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (177 mg).

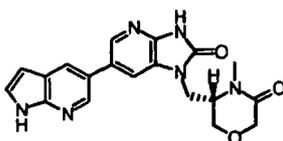
EM (IQPA) m/z: 351 [M+H]⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,62-2,65 (1H, m), 2,76 (1H, d, J=10,0 Hz), 3,06-3,08 (1H, m), 3,20 (1H, t, J=9,8 Hz), 3,58 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,70-3,79 (4H, m), 6,50 (1H, t, J=1,6 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,87 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,23 (2H, d, J=1,8 Hz), 8,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 11,72 (1H, s ancho).

(Ejemplo 109)**1-[[3(S)-4-Metil-5-oxomorfolin-3-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

30

[Fórmula 129]

**Etapa 1****N-[(1R)-2-(Benciloxi)-1-(hidroximetil)etil]-2-cloroacetamida**

Se disolvió (2R)-2-amino-3-(benciloxi)propan-1-ol (2,18 g) se disolvió en acetonitrilo (38 ml) y metanol (7 ml), y se añadió trietilamina (2,0 ml). Se reemplazó la atmósfera con nitrógeno y seguidamente la mezcla se enfrió hasta -10 °C. Se añadió, gota a gota a la misma, una solución de clorocloruro de acetilo (1,05 ml) en acetonitrilo (9 ml), y la mezcla se agitó durante 20 horas calentándose de forma gradual hasta temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó por destilación, y el residuo se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de

sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (2,26 g).

EM (IQPA) m/z: 258 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,64 (1H, dd, J=9,5, 4,1 Hz), 3,69-3,73 (2H, m), 3,87 (1H, dd, J=11,3, 4,0 Hz), 4,05 (2H, d, J=2,9 Hz), 4,11-4,13 (1H, m), 4,55 (2H, s), 7,22 (1H, s ancho), 7,32-7,37 (5H, m).

5 Etapa 2

(5S)-5-[(Benciloxi)metil]morfolin-3-ona

Se disolvió terc-butóxido de potasio (982 mg) en 2-metilbutan-2-ol (7 ml). Se añadió una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,254 g) en 2-metilbutan-2-ol (15 ml), gota a gota en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó seguidamente durante una hora y, a continuación, el disolvente de reacción se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-etanol) dando el compuesto del epígrafe (807 mg).

EM (IQPA) m/z: 222 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,43 (1H, dd, J=9,0, 8,1 Hz), 3,55 (1H, dd, J=9,0, 5,5 Hz), 3,64 (1H, dd, J=11,7, 5,5 Hz), 3,72-3,76 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J=11,7, 3,8 Hz), 4,15 (2H, d, J=4,4 Hz), 4,54 (2H, dd, J=13,4, 11,7 Hz), 6,60 (1H, s ancho), 7,29-7,39 (5H, m).

15 Etapa 3

(5S)-5-[(Benciloxi)metil]-4-metilmorfolin-3-ona

El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (449 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml), y la solución se enfrió con hielo bajo atmósfera de nitrógeno. se añadió hidruro de sodio al 55% (133 mg) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Después de añadir más tetrahidrofurano (18 ml), se añadió yoduro de metilo (695 µl) y la mezcla se agitó durante 25 horas calentándose de forma gradual hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se extrajo una vez añadiendo tolueno, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe (454 mg).

EM (IQPA) m/z: 236 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,02 (3H, s), 3,36-3,41 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J=9,3, 4,6 Hz), 3,70 (1H, t, J=8,7 Hz), 3,76 (1H, dd, J=11,8, 3,1 Hz), 4,06 (1H, dd, J=12,0, 1,5 Hz), 4,15 (2H, q, J=16,4 Hz), 4,56 (2H, t, J=12,5 Hz), 7,29-7,39 (5H, m).

30 Etapa 4

(5S)-5-(Hidroximetil)-4-metilmorfolin-3-ona

El compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (454 mg) se disolvió en etanol, y se añadió hidróxido de paladio al 20%. La mezcla se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con etanol y luego se eliminó por destilación. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo, y la solución se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró dando el compuesto del epígrafe (276 mg) como un aceite incoloro.

EM (IQPA) m/z: 146 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,06 (3H, s), 3,28-3,32 (1H, m), 3,81-3,92 (3H, m).

40 Etapa 5

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (318 mg) se obtuvo como cristales aciculares incoloros por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (235 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (174 mg).

EM (IQPA) m/z: 421 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,71-1,79 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,28-2,46 (4H, m), 3,14 (3H, s), 3,62-3,68 (1H, m), 3,71-3,81 (2H, m), 4,00 (1H, dd, J=14,0, 9,9 Hz), 4,18 (1H, ddd, J=14,2, 3,9, 1,2 Hz), 4,19 (1H, d, J=16,6 Hz), 4,35 (1H, d, J=16,6 Hz), 6,00-6,03 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapas 6**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(3S)-4-metil-5-oxomorfolin-3-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (133 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (169 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 459 [M+H]⁺

Etapas 7**1-[[[(3S)-4-Metil-5-oxomorfolin-3-il]metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

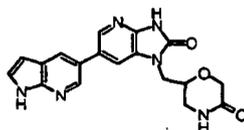
10 El compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (133 mg) se disolvió en un disolvente mixto de etanol (1 ml), agua (0,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres días. La solución de reacción se neutralizó con carbonato de sodio y luego se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico 4 N (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después de
15 extraer con diclorometano/metanol (9/1), la sal inorgánica se separó mediante Porapak[™] RxnCX, seguido de elución con amoníaco acuoso al 5% /etanol. El eluato se concentró y luego se disolvió en etanol (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (160 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se concentró y luego se añadió agua, seguido de agitación suficiente. El material insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo y luego se secó por succión dando el
20 compuesto del epígrafe (30 mg) como cristales marfil.

EM (IQPA) m/z: 379 [M+H]⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,91 (3H, s), 3,59-4,22 (7H, m), 6,49-6,52 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 8,20-8,22 (1H, m), 8,23-8,25 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, m), 11,72 (2H, s ancho).

(Ejemplo 110)**1-[[[(5-Oxomorfolin-2-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 130]

**Etapas 1****6-(Hidroximetil)morfolin-3-ona**

30 Se disolvió terc-butóxido de potasio (1,08 g) en 2-metilbutan-2-ol (7,7 ml). Se añadió una solución de 2-cloro-N-(2,3-dihidroxipropil)acetamida obtenida por el procedimiento descrito en el documento WO 2007/6715 (1,61 g) en 2-metilbutan-2-ol (16,4 ml), gota a gota en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó seguidamente durante una hora y, a continuación, el disolvente de reacción se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de
35 etilo-etanol) dando el compuesto del epígrafe (488 mg).

EM (IQPA) m/z: 132 [M+H]⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,07 (1H, t, J=11,2 Hz), 3,13-3,20 (1H, m), 3,38-3,51 (2H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 4,00 (2H, d, J=5,6 Hz).

Etapas 2**6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(5-oxomorfolin-2-il)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto del epígrafe (285 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (235 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (157 mg).

EM (IQPA) m/z: 407 [M+H]⁺

Etapas 3**3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(5-oxomorfolin-2-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

5 El compuesto del epígrafe (117 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (163 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (107 mg).

EM (IQPA) m/z: 445 [M+H]⁺

Etapas 4**1-[(5-Oxomorfolin-2-il)metil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

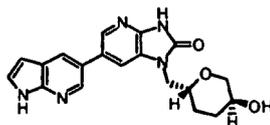
10 El compuesto del epígrafe (61 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 7 del Ejemplo 109 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (117 mg).

EM (IQPA) m/z: 365 [M+H]⁺

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,93-4,15 (7H, m), 6,49 (1H, dd, J=3,7, 1,8 Hz), 7,51 (1H, t, J=2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,98 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,22 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,24 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,64 (1H, s ancho), 11,71 (1H, s ancho).

(Ejemplo 111)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-eritro-hexitol**

[Fórmula 131]



20

y un enantiómero del mismo

Etapas 1**2,6-Anhidro-5-O-benzoil-1-O-[terc-butil(difenil)silil]-3,4-didesoxi-DL-eritro-hexitol**

25 Se disolvió 2,6-anhidro-1-O-[terc-butil(difenil)silil]-3,4-didesoxi-DL-eritro-hexitol obtenido por el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953 (542 mg) en cloruro de metileno (15 ml). Se añadieron de forma secuencial bajo enfriamiento con hielo piridina (236 μl) y cloruro de benzoilo (255 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lavó de forma secuencial con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (285 mg) como un sólido marrón.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,07 (9H, s), 1,52-1,58 (1H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 1,88-1,93 (1H, m), 2,28-2,33 (1H, m), 3,35 (1H, t, J=10,4 Hz), 3,43-3,49 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J=10,5, 5,6 Hz), 3,76 (1H, dd, J=10,3, 5,4 Hz), 4,13-4,17 (1H, m), 4,98-5,04 (1H, m), 7,37-7,45 (8H, m), 7,54-7,58 (1H, m), 7,66-7,69 (4H, m), 8,01-8,03 (2H, m).

Etapas 2**2,6-Anhidro-5-O-benzoil-3,4-didesoxi-DL-eritro-hexitol**

40 El compuesto del epígrafe (180 mg) se obtuvo como un sólido marrón por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (400 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,56-1,61 (1H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,98 (1H, s ancho), 2,30-2,35 (1H, m), 3,40 (1H, t, J=10,6 Hz), 3,47-3,52 (1H, m), 3,55-3,59 (1H, m), 3,63-3,67 (1H, m), 4,20-4,23 (1H, m), 4,99-5,06 (1H, m), 7,44 (2H, t, J=7,7 Hz), 7,57 (1H, t, J=7,5 Hz), 8,02 (2H, d, J=6,9 Hz).

Etapas 3

2,6-Anhidro-5-O-benzoil-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-DL-eritro-hexitol

5 El compuesto del epígrafe (315 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (200 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (176 mg).

EM (IEP) m/z: 512 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,59-1,78 (4H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 1,91-1,96 (1H, m), 2,29-2,34 (3H, m), 2,42-2,45 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J=14,4, 7,3 Hz), 4,02 (1H, dd, J=14,4, 2,7 Hz), 4,14-4,18 (1H, m), 4,96-5,04 (1H, m), 6,01-6,03 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 7,99-8,01 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=2,0 Hz).

Etapa 4**2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-DL-eritro-hexitol**

15 Se acopló 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (85 mg) con el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (150 mg) por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1. A continuación, el residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml), se añadió carbonato de potasio (81 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante una noche mientras se volvía de forma gradual temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó por destilación bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (92 mg) como un sólido amarillo pálido. EM (IEP) m/z: 446 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,43-1,51 (3H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 1,88-1,91 (3H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 3,08 (1H, t, J=10,6 Hz), 3,65-3,71 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J=14,6, 7,2 Hz), 3,96-4,00 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J=14,6, 3,2 Hz), 6,08 (1H, s), 6,58-6,60 (1H, m), 7,38 (1H, t, J=2,9 Hz), 7,57 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,07 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,28 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,49 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,88 (1H, s ancho).

Etapa 5**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-eritro-hexitol**

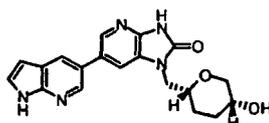
30 El compuesto del epígrafe (7 mg) se obtuvo como un sólido opalino por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (90 mg). EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₂₀N₅O₃ 366,15661; encontrado: 366,15678.

EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,29-1,36 (2H, m), 1,69-1,73 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,89 (1H, t, J=10,4 Hz), 3,37-3,43 (1H, m), 3,58-3,64 (1H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 3,82-3,95 (2H, m), 4,76 (1H, d, J=4,9 Hz), 6,52 (1H, dd, J=3,3, 1,8 Hz), 7,53 (1H, t, J=2,8 Hz), 7,80 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,22-8,23 (2H, m), 8,52 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,59 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

(Ejemplo 112)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

40 [Fórmula 132]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1**2,6-Anhidro-5-O-benzoil-1-O-[terc-butil(difenil)silil]-3,4-didesoxi-DL-treo-hexitol**

45 Se disolvió 2,6-anhidro-1-O-[terc-butil(difenil)silil]-3,4-didesoxi-DL-eritro-hexitol obtenido por el procedimiento

descrito en Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953 (4,35 g) en tetrahidrofurano (80 ml), y se añadieron ácido benzoico (1,72 g) y trifenilfosfina (3,69 g). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,87 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante una hora mientras se volvía de forma gradual temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua, una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (2,94 g) como un aceite incoloro.

5
10
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.62-1.66 (1H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J=10,5, 5,1$ Hz), 4.11-4.16 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.35-7.44 (8H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.67-7.71 (4H, m), 8.07-8.09 (2H, m).

Etapa 2

2,6-Anhidro-5-O-benzoil-3,4-didesoxi-DL-treo-hexitol

15 El compuesto del epígrafe (0,43 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1 g).

EM (IEP) m/z : 237 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.47-1.51 (1H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.05 (1H, dd, $J=7.5, 4,6$ Hz), 2.16-2.20 (1H, m), 3.55-3.69 (3H, m), 3.74 (1H, dd, $J=12,9, 1,4$ Hz), 4.20 (1H, m), 5.09 (1H, s), 7.44-7.47 (2H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 8.08-8.10 (2H, m).

20 Etapa 3

2,6-Anhidro-5-O-benzoil-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-DL-treo-hexitol

25 El compuesto del epígrafe (810 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (480 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (424 mg).

EM (IEP) m/z : 512 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.69-1.68 (1H, m), 1.72-1.78 (3H, m), 1.84-1.89 (3H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.29-2.31 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 3.65 (1H, dd, $J=12,9, 1,4$ Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.13-4.17 (1H, m), 5.04 (1H, s), 6.00-6.01 (1H, m), 7.42 (2H, t, $J=8,0$ Hz), 7.55-7.58 (2H, m), 7.92 (2H, dd, $J=8,0, 1,2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=1,7$ Hz).

30 Etapa 4

2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-DL-treo-hexitol

35 El compuesto del epígrafe (174 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 111 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (171 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (300 mg).

EM (IEP) m/z : 446 ($M+H$) $^+$.

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1.62-1.66 (2H, m), 1.73-1.81 (3H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.14-2.18 (1H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.49-2.52 (2H, m), 3.56 (1H, dd, $J=13,2, 1,7$ Hz), 3.74-3.79 (2H, m), 3.89-3.95 (2H, m), 4.06 (1H, dd, $J=14,6, 3,2$ Hz), 6.07-6.09 (1H, m), 6.59 (1H, dd, $J=3,4, 2,3$ Hz), 7.39-7.40 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 9.20 (1H, s ancho).

Etapa 5

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol

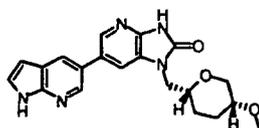
45 El compuesto del epígrafe (10 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (170 mg).

EM (IEP) m/z : 366 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.61-1.73 (2H, m), 3.36-3.39 (1H, m), 3.53-3.70 (3H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=3,4, 1.7$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=2,9$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8.22 (2H, t, $J=2,3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 11.59 (1H, s), 11.74 (1H, s).

(Ejemplo 113)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

[Fórmula 133]



5

y un enantiómero del mismo

Etapas 1**2,6-Anhidro-1-O-[terc-butil(difenil)silil]-3,4-didesoxi-DL-treo-hexitol**

El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 112 (1 g) se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,58 g) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante un día y una noche mientras se volvía de forma gradual temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó por destilación bajo presión reducida y luego se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (0,69 g) como un aceite incoloro.

15

EM (IEP) m/z: 393 (M+Na)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,06 (9H, s), 1,65-1,70 (2H, m), 1,91-1,95 (1H, m), 2,16-2,18 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,55-3,60 (2H, m), 3,71-3,76 (2H, m), 3,88 (1H, m), 7,36-7,44 (6H, m), 7,66-7,68 (4H, m).

Etapas 2**2,6-Anhidro-1-O-[terc-butil(difenil)silil]-3,4-didesoxi-5-O-metil-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (0,69 g) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,68 g).

EM (IEP) m/z: 407 (M+Na)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,05 (9H, s), 1,59-1,69 (3H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 3,23 (1H, s ancho), 3,35 (3H, s), 3,44-3,50 (2H, m), 3,54 (1H, dd, J=10,0, 6,6 Hz), 3,76 (1H, dd, J=10,0, 5,4 Hz), 4,04 (1H, m), 7,35-7,42 (6H, m), 7,66 (4H, dd, J=8,0, 1,2 Hz).

25

Etapas 3**2,6-Anhidro-5-O-benzoil-3,4-didesoxi-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (220 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 62 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (600 mg).

30

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,58-1,70 (2H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 3,26-3,28 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,46-3,49 (1H, m), 3,49-3,53 (1H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 4,11 (1H, m).

Etapas 4**2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-DL-treo-hexitol**

35

El compuesto del epígrafe (440 mg) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (330 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (180 mg).

EM (IEP) m/z: 424 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52-1,55 (1H, m), 1,57-1,69 (1H, m), 1,71-1,77 (3H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,28-2,32 (2H, m), 2,40-2,44 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,39 (3H, s), 3,41 (1H, dd, J=12,6, 1,6 Hz), 3,65-3,77 (2H, m), 4,00 (1H, dd, J=14,0, 2,5 Hz), 4,03-4,08 (1H, m), 5,99-6,01 (1H, m), 7,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=1,8 Hz).

40

Etapas 5**2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-DL-treo-hexitol**

5 El compuesto del epígrafe (210 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (138 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (200 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,57-1,67 (3H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 2,13 (1H, d, J=13,3 Hz), 2,32-2,37 (2H, m), 2,48-2,52 (2H, m ancho), 3,24 (1H, s ancho), 3,37 (3H, s), 3,44 (1H, d, J=12,4 Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 3,90 (1H, dd, J=14,7, 7,8 Hz), 4,04-4,10 (2H, m), 6,06-6,09 (1H, m), 6,58-6,60 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,68 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,24 (1H, s).

Etapas 6**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

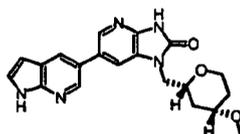
15 El compuesto del epígrafe (55 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (210 mg).

EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,41-1,45 (1H, m), 1,51-1,64 (2H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 3,15-3,17 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,31-3,35 (1H, m), 3,71-3,75 (1H, m), 3,81-3,89 (2H, m), 3,92-3,97 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J=3,4, 2,3 Hz), 7,53 (1H, t, J=2,9 Hz), 7,83 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,23 (2H, t, J=1,7 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,60 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 114)**2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

[Fórmula 134]



25

y un enantiómero del mismo

Etapas 1**2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-DL-treo-hex-5-enitol**

30 Se disolvieron 2-[(benciloxi)metil]-2,3-dihidro-4H-piran-4-ona obtenida por el procedimiento descrito en el documento WO 2001/019831 (1,36 g) y cloruro de cerio(III) heptahidratado (2,31 g) se disolvieron en etanol (26 ml) y cloruro de metileno (52 ml). A continuación, se reemplazó la atmósfera por nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió una suspensión de borohidruro de sodio (259 mg) en etanol (26 ml). Después de agitar a -78 °C durante 90 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,34 g) como un aceite marrón.

35

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,75-1,77 (2H, m), 2,17-2,23 (1H, m), 3,62 (2H, dq, J=23,2, 5,1 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,40-4,41 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,79 (1H, dq, J=6,2, 1,2 Hz), 6,41 (1H, dd, J=6,2, 1,2 Hz), 7,29-7,34 (6H, m).

40

Etapas 2**2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-DL-treo-hexitol**

El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1,33 mg) se disolvió en etanol (1 ml), y se añadió paladio al 10% /carbón. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,22 g) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26-1,34 (1H, m), 1,48-1,58 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 3,40-3,58 (4H, m), 3,79-3,82 (1H, m), 4,07 (1H, ddd, $J=11,8, 2,2, 1,1$ Hz), 4,58 (2H, dd, $J=19,9, 12,1$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

5 **Etapa 3**

2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-4-O-metil-DL-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (569 mg) se obtuvo como un aceite incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (546 mg).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,19-1,28 (1H, m), 1,45-1,50 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 3,31-3,57 (5H, m), 3,35 (3H, s), 4,09 (1H, ddd, $J=11,7, 4,9, 1,7$ Hz), 4,58 (2H, dd, $J=34,9, 17,5$ Hz), 7,26-7,36 (5H, m).

Etapa 4

1,5-Anhidro-2,4-didesoxi-3-O-metil-DL-treo-hexitol

15 El compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (561 mg) se disolvió en etanol (3 ml), y se añadió hidróxido de paladio al 20%. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con etanol, y se concentró el filtrado. El aceite se disolvió en acetato de etilo, y la solución se filtró a través de un tapón de algodón. A continuación, el filtrado se concentró dando el compuesto del epígrafe (337 mg) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (1H, dd, $J=23,4, 11,4$ Hz), 1,42-1,52 (1H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,09 (1H, s ancho), 3,19-3,47 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,57-3,61 (2H, m), 4,08 (1H, ddd, $J=11,6, 4,9, 1,5$ Hz).

20 **Etapa 5**

3-Ciclohex-1-en-1-il-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (1,39 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,83 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (2,00 g).

25 EM (IQPA) m/z: 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65-1,69 (2H, m), 1,75-1,81 (2H, m), 2,23-2,24 (2H, m), 2,39-2,39 (2H, m), 5,93-5,94 (1H, m), 6,51 (1H, dd, $J=3,4, 2,0$ Hz), 7,52-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,19 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,24 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,48 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 11,27 (1H, s ancho), 11,74 (1H, s ancho).

Etapa 6

30 **2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe bruto se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (88 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (133 mg).

EM (IQPA) m/z: 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 **Etapa 7**

2,5-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (41 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 7 anterior.

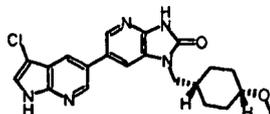
40 EM (IQPA) m/z: 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,08 (1H, dd, $J=11,4, 5,7$ Hz), 1,20-1,24 (2H, m), 1,84-1,87 (1H, m ancho), 2,03-2,05 (1H, m ancho), 3,22 (3H, s), 3,67-3,69 (1H, m ancho), 3,83-3,88 (2H, m), 3,97 (1H, dd, $J=14,2, 7,8$ Hz), 6,50 (1H, dd, $J=3,4, 1,6$ Hz), 7,51 (1H, t, $J=3,0$ Hz), 7,79 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,21 (2H, dd, $J=4,4, 2,1$ Hz), 8,50 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 11,70 (1H, s ancho).

45 **(Ejemplo 115)**

6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(cis-4-metoxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 135]

**5 Etapa 1****3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(cis-4-metoxiciclohexil)metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (224 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 99 (300 mg).

- 10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,36 (12H, s), 1,41-1,44 (6H, m), 1,73-1,76 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,94 (3H, m), 2,30-2,32 (2H, m), 2,43-2,44 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,42-3,45 (1H, m), 3,71 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 6,01-6,02 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,43 (1H, d, $J=1,5$ Hz).

Etapa 2**15 6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(cis-4-metoxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (145 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 35 (167 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (224 mg).

EM (IEP) m/z : 492 ($M+H$) $^+$.

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,55 (6H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-2,01 (5H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 2,46-2,54 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,79 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 6,05-6,11 (1H, m), 7,36 (2H, d, $J=2,8$ Hz), 7,38 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,81 (1H, s ancho).

Etapa 3**25 6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(cis-4-metoxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

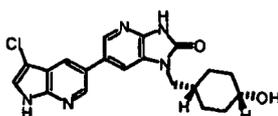
El compuesto del epígrafe (87 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (143 mg).

EMAR (IEP) $[M+H]^+$ calculado: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 412,15403; encontrado: 412,15085.

- 30 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,27-1,40 (7H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,75 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=2,9$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,18 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,64 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 11,61 (1H, s), 12,09 (1H, s ancho).

(Ejemplo 116)**35 6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 136]

**Etapa 1****1-[(cis-4-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil)metil]-3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (288 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 102 (400 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,03 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,36 (12H, s), 1,40-1,43 (4H, m), 1,54-1,54 (2H, m), 1,65-1,77 (4H, m), 1,84-1,90 (3H, m), 2,28-2,33 (2H, m), 2,42-2,46 (2H, m), 3,73 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 3,94-3,96 (1H, m), 6,00-6,02 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

Etapa 2

1-[(cis-4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metil]-6-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (116 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 35 (143 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (245 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34-1,55 (6H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-2,01 (5H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 2,46-2,54 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,41-3,47 (1H, m), 3,79 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 6,05-6,11 (1H, m), 7,36 (2H, d, $J=2,8$ Hz), 7,38 (2H, d, $J=1,8$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,81 (1H, s ancho).

Etapa 3

6-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (34 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (115 mg).

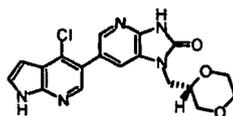
EMAR (IEP) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 398,13838; encontrado: 398,13773.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 0,99-1,15 (2H, m), 1,21-1,49 (4H, m), 1,51-1,70 (2H, m), 1,73-1,85 (1H, m), 3,67-3,85 (3H, m), 7,74 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,85-7,97 (1H, m), 8,16-8,20 (1H, m), 8,27 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,64 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 11,61 (1H, s ancho), 12,09 (1H, s ancho).

(Ejemplo 117)

6-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 137]



Etapa 1

6-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (120 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando 5-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (189 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (300 mg).

EM (IEP) m/z : 466 ($\text{M}+\text{H})^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-1,96 (3H, m), 2,30-2,39 (2H, m), 2,47-2,55 (2H, m), 3,37-3,45 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,53-3,62 (1H, m), 3,65-3,80 (3H, m), 3,86-4,02 (3H, m), 6,07-6,12 (1H, m), 6,66-6,71 (1H, m), 7,39-7,43 (1H, m), 7,56 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 8,91 (1H, s ancho).

Etapa 2

6-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (71 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (119 mg).

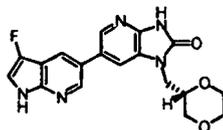
EMAR (IEP) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_3$, 386,10199; encontrado: 386,10206.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,42-2,47 (1H, m), 3,37-3,62 (4H, m), 3,66-3,97 (4H, m), 6,53-6,59 (1H, m), 7,63-7,67 (2H, m), 8,01 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,24 (1H, s), 11,72 (1H, s ancho), 12,13 (1H, s ancho).

(Ejemplo 118)

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 138]



5 **Etapa 1**

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del epígrafe (144 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (350 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 96 (275 mg).

EM (IEP) m/z: 450 (M+H)⁺.

Etapa 2

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

15 El compuesto del epígrafe (83 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (144 mg).

EM (IEP) m/z: 370 (M+H)⁺.

Etapa 3

Dimetanosulfonato de 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20 Se añadió ácido metanosulfónico (29 µl) gota a gota a una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (83 mg) en cloroformo (1,5 ml). A continuación, se añadió metanol gota a gota hasta que se formó una solución homogénea. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y se añadió hexano, seguido de agitación. El sólido se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida durante una noche mientras se calentaba hasta 50 °C dando el compuesto del epígrafe (106 mg).

25 EM (IEP) m/z: 370 (M+H)⁺.

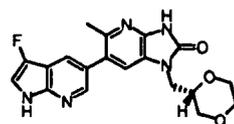
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₈H₁₇FN₅O₃ 370,13154; encontrado: 370,13332.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,34 (6H, s), 3,31-3,38 (1H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,61 (1H, d, J=10,9 Hz), 3,70-4,02 (5H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 7,91 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,29-8,31 (2H, m), 8,62 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,61 (1H, s ancho), 11,68 (1H, s ancho).

30 **(Ejemplo 119)**

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 139]



35 **Etapa 1**

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (60 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el

compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 96 (70 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 45 (111 mg).

EM (IEP) m/z: 464 (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,75-1,79 (2H, m), 1,87-1,91 (2H, m), 2,31-2,35 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,52-2,55 (2H, m), 3,39 (1H, dd, J=11,7, 9,5 Hz), 3,53-3,58 (1H, m), 3,65-3,70 (2H, m), 3,73-3,76 (1H, m), 3,84-3,94 (4H, m), 6,06-6,08 (1H, m), 7,14 (1H, t, J=2,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,27-8,29 (1H, m), 8,30 (1H, d, J=1,7 Hz).

Etapa 2

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del epígrafe (25 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (60 mg).

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₁₉H₁₉FN₅O₃ 384,14719; encontrado: 384,14985.

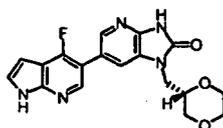
EM (IEP) m/z: 384 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,38 (3H, s), 3,27-3,31 (1H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,59 (1H, d, J=11,5 Hz), 3,68-3,80 (3H, m), 3,84-3,93 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,54 (1H, t, J=2,3 Hz), 8,00 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,29 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,52 (1H, s), 11,61 (1H, s).

(Ejemplo 120)

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 140]



20

Etapa 1

5-Bromo-4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Se disolvió 5-bromo-4-fluoro-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina obtenido por el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett. 45, 2317-2319 (2004) (230 mg) en tetrahidrofurano (5,0 ml).

25 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (810 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (103 mg).

30 EM (IEP) m/z: 215 (M+H)⁺.

Etapa 2

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

35 El compuesto del epígrafe (212 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (254 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (103 mg).

EM (IEP) m/z: 450 (M+H)⁺.

Etapa 3

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

40 El compuesto del epígrafe (20 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (212 mg).

EM (IEP) m/z: 370 (M+H)⁺.

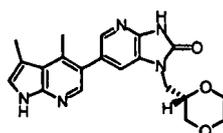
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₈H₁₇FN₅O₃ 370,13154; encontrado: 370,13107.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,33-3,62 (4H, m), 3,70-3,97 (5H, m), 6,59-6,61 (1H, m), 7,57-7,59 (1H, m), 7,74 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,35-8,36 (1H, m), 11,71 (1H, s ancho), 12,10 (1H, s ancho).

5 (Ejemplo 124)

6-(3,4-Dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 144]



10 Etapa 1

5-Bromo-3,4-dimetil-2-(trimetilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 36 (1,8 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 ml), y se añadieron acetato de potasio (1,7 g) y cloruro de litio (0,3 g). Después de reemplazar la atmósfera en el sistema por nitrógeno, se añadieron acetato de paladio (0,13 g) y 1-trimetilsilil-1-propino (4,3 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante tres días. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y seguidamente se eliminó la N,N-dimetilformamida por destilación. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó dando el compuesto del epígrafe bruto (2,4 g).

EM (IEP) m/z: 297 (M+H)⁺.

20 Etapa 2

5-Bromo-3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,4 g) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (0,2 g).

EM (IEP) m/z: 225 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,46 (3H, s), 2,76 (3H, s), 7,00 (1H, s), 8,29 (1H, s).

30 Etapa 3

3-Ciclohex-1-en-1-il-6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (145 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (306 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (142 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

Etapa 4

6-(3,4-Dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (135 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (222 mg).

EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

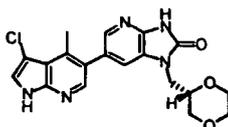
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₀H₂₁N₅O₃ 380,17226; encontrado: 380,17247.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,46 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,29-3,33 (1H, m), 3,42-3,54 (2H, m), 3,59-3,61 (1H, m), 3,70-3,72 (1H, m), 3,76-3,95 (4H, m), 7,20 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,88 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,00 (1H, s), 11,27-11,28 (1H, m), 11,64 (1H, s).

5 (Ejemplo 125)

6-(3-Cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

[Fórmula 145]



10 Etapa 1

5-Bromo-3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (323 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (225 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente dando el compuesto del epígrafe (364 mg).

EM (IEP) m/z: 245 (M+H)⁺.

Etapa 2

5-Bromo-3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe (430 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (364 mg).

EM (IEP) m/z: 345 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,66 (9H, s), 2,84 (3H, s), 7,59 (1H, s), 8,55 (1H, s).

Etapa 3

6-(3-Cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (125 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (302 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (215 mg).

EM (IEP) m/z: 480 (M+H)⁺.

30 Etapa 4

6-(3-Cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (77 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (125 mg).

35 EM (IEP) m/z: 400 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₉ClN₅O₃ 400,11764; encontrado: 400,12198.

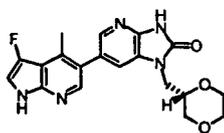
RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,66 (3H, s), 3,28-3,97 (9H, m), 7,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,91 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,13 (1H, s), 11,67 (1H, s ancho), 12,00 (1H, s ancho).

(Ejemplo 126)

40 **1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-**

b]piridin-2-ona

[Fórmula 146]

**Etapa 1****5 5-Bromo-3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

El compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (3,0 g) se disolvió en acetonitrilo (400 ml) y ácido acético (80 ml). Se añadió Selectfluoro (7,6 g) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con metanol-cloroformo) dando el compuesto del epígrafe (2,0 g).

EM (IEP) m/z: 229 (M+H)⁺,RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 2,71 (3H, d, J=2,7 Hz), 7,04 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,34 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,76 (1H, s ancho).**Etapa 2****15 5-Bromo-3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del epígrafe (1,2 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,0 g).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,65 (9H, s), 2,67 (3H, s), 7,36-7,37 (1H, m), 8,54 (1H, s).**Etapa 3****20 3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-9-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

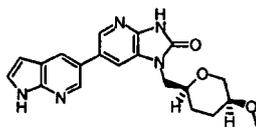
El compuesto del epígrafe (237 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 41 (290 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (180 mg).

25 EM (IEP) m/z: 464 (M+H)⁺.**Etapa 4****1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (68 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (237 mg).

EM (IEP) m/z: 384 (M+H)⁺.EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₁₉H₁₉FN₅O₃ 384,14719; encontrado: 384,14806.RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,55 (3H, s), 3,28-3,62 (4H, m), 3,69-3,96 (5H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 7,56-7,57 (1H, m), 7,92 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,13 (1H, s), 11,48 (1H, s ancho), 11,67 (1H, s).**35 (Ejemplo 135)****2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol**

[Fórmula 155]

**Etapa 1**

2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-D-treo-hexitol

5 **2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol**

El compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 113 (0,86 g) se resolvió ópticamente por HPLC dando el compuesto del epígrafe isómero D (isómero A: 0,35 g) y isómero L (isómero B: 0,36 g), respectivamente.

Columna: CHIRALPAK AD (5 x 50 cm)

10 Eluyente: isopropanol al 25%/n-hexano

Caudal: 25 ml/min

Tiempo de elución: Isómero A: 56 min, isómero B: 71 min

Etapa 2

15 **2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-D-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (220 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (173 mg) y el isómero D obtenido en la Etapa 1 anterior (isómero A, 200 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,57-1,66 (3H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 1,88-1,92 (2H, m), 2,11-2,14 (1H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,49-2,51 (2H, m), 3,23 (1H, s), 3,36 (3H, s), 3,44 (1H, dd, J=12,6, 1,1 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 3,89 (1H, dd, J=14,6, 7,7 Hz), 4,04-4,09 (2H, m), 6,07-6,08 (1H, m), 6,58-6,59 (1H, m), 7,39-7,40 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,08 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,27 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,30 (1H, s).

Etapa 3

25 **2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol**

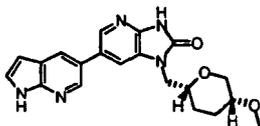
El compuesto del epígrafe (55 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (220 mg). EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,45 (1H, m), 1,54-1,65 (3H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,70-3,76 (1H, m), 3,80-3,98 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J=3,2, 1,8 Hz), 7,52-7,53 (1H, m), 7,83 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,23 (2H, s), 8,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 11,59 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 136)

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

35 [Fórmula 156]

**Etapa 1**

2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-

1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (220 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (173 mg) y el isómero L obtenido en Etapa 1 del Ejemplo 135 (isómero B, 200 mg).

5 EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,57-1,66 (3H, m), 1,75-1,80 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,11-2,15 (1H, m), 2,32-2,35 (2H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,44 (1H, dd, J=12,6, 1,7 Hz), 3,72-3,76 (1H, m), 3,89 (1H, dd, J=14,8, 8,0 Hz), 4,04-4,09 (2H, m), 6,06-6,08 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=3,7, 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J=3,4, 2,2 Hz), 7,67 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,08 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,13 (1H, s).

10 Etapa 2**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

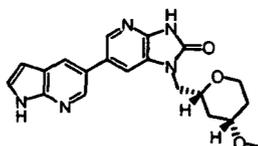
El compuesto del epígrafe (79 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (220 mg).

15 EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40-1,44 (1H, m), 1,54-1,64 (2H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,71-3,77 (1H, m), 3,80-3,98 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J=3,4, 1,6 Hz), 7,52-7,54 (1H, m), 7,83 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,22-8,23 (2H, m), 8,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 11,59 (1H, s), 11,74 (1H, s).

(Ejemplo 137)**20 2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

[Fórmula 157]

**Etapa 1****25 2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-L-treo-hexitol 2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-D-treo-hexitol**

El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 114 se resolvió ópticamente por HPLC dando el compuesto del epígrafe isómero L (isómero A: 0,47 g) y isómero D (isómero B: 0,47 g), respectivamente.

Separación preparativa;

Columna: CHIRALCEL OD (5 x 50 cm)

30 Eluyente: isopropanol al 25%/n-hexano

Caudal: 25 ml/min

Tiempo de elución: Isómero A: 48 min, isómero B: 58 min

Análisis;

Columna: CHIRALCEL OD (0,46 x 5 cm)

35 Eluyente: 10% isopropanol/n-hexano

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo de elución: Isómero A: 12 min, isómero B: 16 min

Se obtuvo 2,6-anhidro-1-O-bencil-3,5-dideoxi-D-treo-hexitol a partir de un derivado azúcar conocido de acuerdo con los ejemplos de referencia mostrados a continuación.

Resultado del análisis por HPLC quiral; Tiempo de elución: 16 min

Se determinó que el isómero B y el isómero A eran un isómero D y un isómero L, respectivamente, basado en el resultado anterior.

Ejemplo de referencia 1

5 **2,6-Anhidro-4-O-benzoil-1-O-bencil-3-cloro-3,5-didesoxi-D-arabino-hexitol**

Se añadió cloruro de sulfonilo (29 µl) a una solución de 1,5-anhidro-3-O-benzoil-6-O-bencil-2-deoxi-D-arabino-hexitol obtenido por el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 67. 3346-3354 (2002) (94 mg) en piridina (27 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (27 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,82-1,87 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 3,60-3,72 (3H, m), 3,84-3,88 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 4,52-4,62 (3H, m), 5,26-5,31 (1H, m), 7,27-7,38 (5H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 8,07-8,09 (2H, m).

Ejemplo de referencia 2

15 **2,6-Anhidro-4-O-benzoil-1-O-bencil-3,5-didesoxi-D-treo-hexitol**

Se añadieron hidruro de tributilestaño (24 µl) y azobisisobutironitrilo (6 mg) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 anterior (27 mg) en benceno (1,0 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. Se añadieron más hidruro de tributilestaño (24 µl) y azobisisobutironitrilo (1 mg) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró, y seguidamente el residuo se purificó por cromatografía en película delgada (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe bruto (35 mg).

EM (IEP) m/z: 327 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3

2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-D-treo-hexitol

Se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (5 M, 14 µl) gota a gota a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 anterior (35 mg) en metanol (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (10 mg).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (1H, dd, J=22,9, 11,5 Hz), 1,49-1,57 (1H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 3,41-3,57 (4H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 4,05-4,08 (1H, m), 4,55 (2H, d, J=11,6 Hz), 4,60 (1H, d, J=11,6 Hz), 7,27-7,31 (1H, m), 7,33-7,35 (4H, m).

Etapa 2

35 **2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (322 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el isómero L obtenido en la Etapa 1 anterior (isómero A: 466 mg).

EM (IEP) m/z: 237 (M+H)⁺.

Etapa 3

40 **1,5-Anhidro-2,4-didesoxi-3-O-metil-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (180 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 114 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (322 mg).

Etapa 4

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridina

Se disolvió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (1,01 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Seguidamente se reemplazó la atmósfera por nitrógeno, la solución se enfrió con hielo. Se añadió hidruro de sodio al 55% (216 mg) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. A continuación, se añadió [2-

(clorometoxi)etil](trimetil)silano (875 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 horas. La solución de reacción se diluyó añadiendo agua a la misma, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (0,85 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con agua una vez y luego con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El aceite marrón se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (691 mg) como un aceite incoloro.

EM (IQPA) m/z: 375 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: -0,08 (9H, s), 0,87-0,91 (2H, m), 1,37 (12H, s), 3,49-3,55 (2H, m), 5,70 (2H, s), 6,52 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,32 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,35 (1H, d, J=1,6 Hz), 8,69 (1H, d, J=1,6 Hz).

Etapa 5

10 6-Bromo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Se disolvió 6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxilato de etilo obtenido con las condiciones descritas en el documento WO 2008/051493 (2,01 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y se añadió [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (1,37 ml). Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la mezcla se enfrió con hielo, se añadió hidruro de sodio al 55% (337 mg) y la mezcla se agitó durante 50 minutos calentándose de forma gradual hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se extrajo tres veces añadiendo agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente. El aceite marrón resultante se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). Después de enfriar con hielo, se añadió isopropilamina (0,9 ml) y la mezcla se agitó directamente durante una hora. Después de eliminar por destilación el disolvente de reacción, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,56 g) como cristales incoloros.

EM (IQPA) m/z: 344 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: -0,02 (9H, s), 0,98-0,99 (2H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 5,41 (2H, s), 7,50 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=2,3 Hz), 10,08 (1H, s ancho).

Etapa 6

25 3-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-6-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b] piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (195 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (216 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (145 mg).

EM (IQPA) m/z: 512 [M+H]⁺

30 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: -0,05 (9H, s), 0,01 (9H, s), 0,91-0,96 (2H, m), 0,99-1,05 (2H, m), 3,56-3,61 (2H, m), 3,75-3,80 (2H, m), 5,49 (2H, s), 5,72 (2H, s), 6,59 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,42 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,05 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 9,40 (1H, s ancho).

Etapa 7

35 2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

El compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (130 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (60 mg) se agitaron a temperatura ambiente durante 55 minutos por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35, y, a continuación, se enfrió con hielo el sistema de reacción. Se añadieron trietilamina (86 µl) y cloruro de metanosulfonilo (35 µl) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadieron acetonitrilo (6 ml) y carbonato de potasio (70 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 42 horas. La solución de reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo, y seguidamente se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (114 mg) como un aceite incoloro.

EM (IQPA) m/z: 640 [M+H]⁺

45 Etapa 8

Dimetanosulfonato de 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

El compuesto obtenido en la Etapa 7 anterior (109 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilaluminio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (1,7 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 13 horas. El disolvente de reacción se eliminó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

50

silíce (desarrollada con acetato de etilo-etanol) y luego se purificó por elución con amoníaco acuoso al 5% /etanol usando PoraPak™ Rxn CX (2 g). Los cristales resultantes se disolvieron en diclorometano (3 ml)/etanol (0,5 ml), se añadió y ácido metanosulfónico (22 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y a continuación el disolvente se evaporó. El residuo se solidificó en acetato de etilo y se recogió por filtración en una atmósfera de nitrógeno dando el compuesto del epígrafe (27 mg).

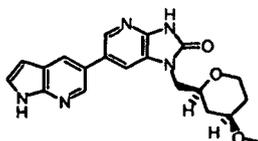
EM (IQPA) m/z: 380 [M+H]⁺

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,04-1,13 (1H, m), 1,15-1,27 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,44 (6H, s), 3,18-3,38 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,64-3,73 (1H, m ancho), 3,82-3,91 (2H, m ancho), 3,98 (1H, dd, J=14,7, 7,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J=3,7, 1,8 Hz), 7,74 (1H, t, J=2,7 Hz), 7,90 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,30 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,72 (2H, s), 12,46 (1H, s ancho).

(Ejemplo 138)

2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol

[Fórmula 158]



Etapla 1

2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-4-O-metil-D-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (340 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el isómero D obtenido en Etapa 1 del Ejemplo 137 (isómero B: 468 mg).

EM (IEP) m/z: 237 (M+H)⁺.

Etapla 2

1,5-Anhidro-2,4-didesoxi-3-O-metil-D-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (195 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 114 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (340 mg).

Etapla 3

2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-3-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-6-(1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol

El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (60 mg) se disolvió en acetato de etilo (6 ml). Se añadieron trietilamina (86 µl) y cloruro de metanosulfonilo (35 µl) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración. Después de lavar con acetato de etilo, el filtrado se concentró. Se añadieron acetonitrilo (6 ml), N,N-dimetilformamida (2 ml), el compuesto obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 137 (130 mg) y carbonato de potasio (70 mg), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 35 horas. La solución de reacción se filtró y se lavó con acetonitrilo, y seguidamente se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (128 mg) como un aceite incoloro.

EM (IQPA) m/z: 640 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: -0,04 (9H, s), 0,00 (9H, s), 0,91-0,96 (2H, m), 0,98-1,03 (2H, m), 1,19-1,29 (1H, m), 1,44 (1H, ddd, J=23,3, 12,4, 4,6 Hz), 1,90-1,97 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 3,29-3,39 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,57-3,62 (2H, m), 3,65-3,78 (3H, m), 3,92 (1H, dd, J=14,8, 7,8 Hz), 3,99 (1H, dd, J=11,4, 4,6 Hz), 4,07 (1H, dd, J=14,8, 2,7 Hz), 5,47 (2H, s), 5,74 (2H, s), 6,60 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,43 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,09 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,29 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,52 (1H, d, J=1,8 Hz).

Etapla 4

Dimetanosulfonato de 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (24 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 8 del Ejemplo 137 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (121 mg).

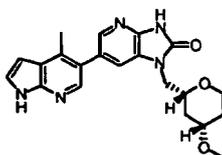
EM (IQPA) m/z: 380 [M+H]⁺

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,04-1,13 (1H, m), 1,15-1,27 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,44 (6H, s), 3,18-3,38 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,64-3,73 (1H, m ancho), 3,82-3,91 (2H, m ancho), 3,98 (1H, dd, J=14,7, 7,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J=3,7, 1,8 Hz), 7,74 (1H, t, J=2,7 Hz), 7,90 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,30 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,72 (2H, s), 12,46 (1H, s ancho).

(Ejemplo 139)

10 **2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

[Fórmula 159]



Etapa 1

2,6-Anhidro-3,5-didesoxi-4-O-metil-1-O-(metanosulfonil)-L-treo-hexitol

15 Se añadió trietilamina (137 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 137 (120 mg) en diclorometano (2,5 ml), y se añadió cloruro de metanosulfonilo (70 μl), gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió tampón fosfato (pH 7,0) seguido de dilución con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (179 mg).

20 **Etapa 2**

2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol

25 El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (235 mg) y carbonato de potasio (221 mg) se añadieron a una solución mezclada del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (179 mg) en acetonitrilo-N,N-dimetilformamida (2:1, 7,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de diluir con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (314 mg).

EM (IEP) m/z: 422 (M+H)⁺.

30 **Etapa 3**

2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (174 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (314 mg).

35 EM (IEP) m/z: 470 (M+H)⁺.

Etapa 4

2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol

40 El compuesto del epígrafe (111 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (174 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (94 mg).

EM (IEP) m/z: 474 (M+H)⁺.

Etapa 5

2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (47 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (111 mg).

5 EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

Etapa 6**Dimetanosulfonato de 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(9-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

10 El compuesto del epígrafe (62 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 118 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (47 mg).

EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₄N₅O₃ 394,18791; encontrado: 394,18724.

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,02-1,09 (1H, m), 1,16-1,25 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,54 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,23-3,28 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,62-3,99 (4H, m), 6,73-6,75 (1H, m), 7,57-7,57 (1H, m), 7,60-7,62 (1H, m), 7,94 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,21 (1H, s), 11,69 (1H, s ancho), 12,08 (1H, s ancho).

(Ejemplo 140)**2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol****Etapa 1**

20 **2,6-Anhidro-3,5-didesoxi-9-O-metil-1-O-(metanosulfonil)-D-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (189 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 139 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 138 (128 mg).

Etapa 2

25 **2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-D-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (343 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 139 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (189 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (248 mg).

EM (IEP) m/z: 422 (M+H)⁺.

30 **Etapa 3**

2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-D-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (215 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (341 mg).

35 EM (IEP) m/z: 470 (M+H)⁺.

Etapa 4**2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-D-treo-hexitol**

40 El compuesto del epígrafe (150 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (215 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (116 mg).

EM (IEP) m/z: 474 (M+H)⁺.

Etapa 5**2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-**

imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (76 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (150 mg).

EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

5 Etapa 6**Dimetanosulfonato de 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (106 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 118 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (76 mg).

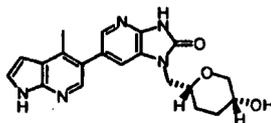
10 EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₄N₅O₃ 394,18791; encontrado: 394,18758.

RMN de ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,02-1,09 (1H, m), 1,16-1,25 (1H, m), 1,85-1,89 (1H, m), 2,02-2,06 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,57 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,23-3,28 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,62-3,99 (4H, m), 6,80-6,82 (1H, m), 7,58 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,65-7,66 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,26 (1H, s), 11,72 (1H, s ancho), 12,24 (1H, s ancho).

15 (Ejemplo 141)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

[Fórmula 161]



20 y un enantiómero del mismo

Etapa 1**4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

El compuesto del epígrafe (0,34 g) se obtuvo como un sólido incoloro por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (1 g).

25 EM (IEP) m/z: 259 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (9H, s), 2,78 (3H, s), 6,57 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,28 (1H, d, J=3,2 Hz), 8,66 (1H, s), 10,24 (1H, s).

Etapa 2**30 2,6-Anhidro-5-O-benzoil-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (120 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (113 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 112 (150 mg).

EM (IEP) m/z: 564 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,69-1,74 (1H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 1,84-1,91 (3H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,33-2,37 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,98-2,55 (2H, m), 3,65 (1H, d, J=12,8 Hz), 3,82-3,87 (1H, m), 4,03-4,12 (3H, m), 5,04 (1H, s), 6,09 (1H, s), 6,52 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,31-7,36 (3H, m), 7,46-7,52 (2H, m), 7,84 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,04 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,92 (1H, s ancho).

Etapa 3**40 2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (10 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (120 mg).

EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

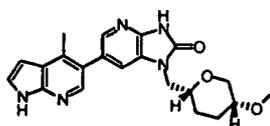
5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38-1,41 (1H, m), 1,61-1,71 (3H, m), 2,47 (3H, s), 3,30-3,38 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 3,80-3,93 (2H, m), 4,54 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,56-6,57 (1H, m), 7,48 (1H, t, J=2,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,90 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,08 (1H, s), 11,61 (1H, s), 11.65 (1H, s).

(Ejemplo 142)

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol

10

[Fórmula 162]



y un enantiómero del mismo

Etapa 1

15 **2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (170 mg) se obtuvo como un aceite amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 141 (138 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 113 (150 mg).

EM (IEP) m/z: 474 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,55-1,65 (4H, m), 1,74-1,80 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,08-2,13 (1H, m), 2,32-2,36 (2H, m), 2,50-2,53 (4H, m), 3,21 (1H, s), 3,33 (3H, d, J=1,3 Hz), 3,42 (1H, d, J=12,8 Hz), 3,71 (1H, t, J=8,9 Hz), 3,84 (1H, dd, J=14,6, 7,7 Hz), 3,99-4,08 (2H, m), 6,08-6,10 (1H, m), 6,57-6,59 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,48 (1H, s), 8,03 (1H, t, J=1,8 Hz), 8,18 (1H, s), 9,14 (1H, s).

Etapa 2

25 **2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (53 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (170 mg).

EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

30 **Etapa 3**

Metanosulfonato de 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-DL-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (78 mg) se obtuvo como un sólido amarillo pálido por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 118 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (53 mg).

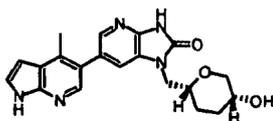
35 EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,39-1,43 (1H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,89-1,93 (1H, m), 2,36-2,41 (9H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,32-3,35 (1H, m), 3,66-3,71 (1H, m), 3,79-3,92 (3H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,61 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,70-7,73 (1H, m), 7,96-7,97 (1H, m), 8,32-8,36 (1H, m), 11,74 (1H, s), 12,41 (1H, s).

(Ejemplo 143)

40 **2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

[Fórmula 163]

**Etapa 1****2-[(Benciloxi)metil]-3,4-dihidro-2H-pirano**

5 Se disolvió 3,4-dihidro-2H-pirano-2-ilmetanol (5,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadieron hidruro de sodio al 55% (2,3 g) y bromuro de bencilo (8,2 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo y lavado con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (8,5 g) as un aceite amarillo pálido.

10 EM (IEP) m/z: 205 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,66-1,78 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 3,56 (1H, dd, J=4,3, 10,3 Hz), 3,63 (1H, dd, J=6,2, 10,3 Hz), 4,03-4,10 (1H, m), 4,61 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,65 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,69-4,74 (1H, m), 6,42-6,45 (1H, m), 7,28-7,40 (m, 5H).

Etapa 2**15 2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,4-didesoxi-DL-eritro-hexitol**

El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (8,9 g) se disolvió en tetrahidrofurano (290 ml). Se añadió una solución 0,5 N de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano en tetrahidrofurano (122,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron a la solución de reacción una solución acuosa 3 N de hidróxido de sodio (43,8 ml), una solución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno (17 ml) y carbonato de potasio (30,2 g), seguido de agitación durante una hora. A continuación, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (7,2 g) as un aceite amarillo pálido.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,34-1,48 (2H, m), 1,51-1,57 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 3,15 (1H, t, J=10,53 Hz), 3,37-3,54 (3H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 4,01-4,09 (1H, m), 4,54 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,60 (1H, d, J=12,4 Hz), 7,24-7,37 (5H, m).

Etapa 3**2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,4-didesoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-treo-hexitol****2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,4-didesoxi-5-O-(fenilcarbonil)-D-treo-hexitol**

30 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un racemato por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 112 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (6,6 g) y ácido benzoico (4,32 g).

EM (IEP) m/z: 327 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52-1,59 (1H, m), 1,76-1,92 (2H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J=10,1, 3,7 Hz), 3,59 (1H, dd, J=10,1, 6,4 Hz), 3,64-3,77 (2H, m), 4,21 (1H, dt, J=13,0, 2,0 Hz), 4,57 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,64 (1H, d, J=12,4 Hz), 5,05-5,09 (1H, m), 7,27-7,38 (5H, m), 7,40-7,47 (2H, m), 7,53-7,59 (1H, m), 8,07-8,11 (2H, m).

35 El racemato resultante se resolvió ópticamente por HPLC dando el compuesto del epígrafe isómero L (isómero A: 4,0 g) y isómero D (isómero B: 3,7 g), respectivamente.

Columna: CHIRALCEL OD (5 x 50 cm)

Eluyente: isopropanol al 25%/n-hexano

Caudal: 25 ml/min

40 Tiempo de elución: Isómero A: 52 min, isómero B: 72 min

El compuesto anterior se puede sintetizar también a partir de un compuesto conocido y se puede identificar su configuración absoluta.

Etapa 4

1,5-Anhidro-3,4-didesoxi-2-O-(fenilcarbonil)-L-treo-hexitol

5 El isómero L obtenido en la Etapa 3 anterior (isómero A, 3,5 g) se disolvió en metanol (53 ml). Se añadió paladio al 5%-carbón (1,1 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (2,3 g) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45-1,53 (1H, m), 1,78-1,94 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,53-3,69 (3H, m), 3,74 (1H, d, $J=12,8$ Hz), 4,20 (1H, d, $J=12,8$ Hz), 5,07-5,11 (1H, m ancho), 7,45 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 7,57 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 8,09 (2H, d, $J=7,8$ Hz).

Etapa 5**10 2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (3,4 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (1,5 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (2,5 g).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,63-1,67 (1H, m), 1,70-1,80 (3H, m), 1,81-1,92 (3H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,38-2,45 (2H, m), 3,65 (1H, dd, $J=13,0, 1,5$ Hz), 3,76-3,84 (1H, m), 3,97 (1H, t, $J=4,4$ Hz), 4,92-5,06 (3H, m), 5,98-6,04 (1H, m), 7,42 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 7,53-7,60 (2H, m), 7,90-7,94 (2H, m), 8,08 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

Etapa 6**2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

20 El compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (3,4 g) se disolvió en metanol (44 ml). Se añadió carbonato de potasio (2,7 g) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (2,0 g).

25 EM (IEP) m/z : 408 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 2,27-2,35 (2H, m), 2,39-2,46 (2H, m), 3,53 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 3,64-3,73 (1H, m), 3,76-3,81 (2H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 3,98 (1H, dd, $J=14,7, 2,8$ Hz), 5,99-6,04 (1H, m), 7,53 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=1,8$ Hz).

Etapa 7**30 2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (1,2 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (1,1 g).

EM (IEP) m/z : 456 ($M+H$) $^+$.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35 (12H, s), 1,57-1,62 (1H, m), 1,65-1,80 (4H, m), 1,81-1,98 (3H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,43-2,44 (2H, m), 3,53 (1H, dd, $J=12,4, 1,4$ Hz), 3,70-3,79 (2H, m), 3,84-3,97 (3H, m), 5,99-6,04 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 8,44 (1H, d, $J=1,4$ Hz).

Etapa 8**40 2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (48 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 7 anterior (150 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (83 mg).

EM (IEP) m/z : 460 ($M+H$) $^+$.

45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,61-1,67 (1H, m), 1,70-1,84 (4H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,31-2,36 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,49-2,54 (2H, m ancho), 3,54 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 3,71-3,77 (1H, m), 3,78-3,80 (1H, m ancho), 3,84-3,89 (2H, m), 4,05 (1H, dd, $J=14,6, 3,2$ Hz), 6,07-6,11 (1H, m), 6,51-6,55 (1H, m ancho), 7,33-7,37 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,17 (1H, s), 9,96 (1H, s ancho).

Etapa 9

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (31 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 8 anterior (48 mg).

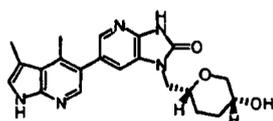
5 EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₀H₂₁N₅O₃ 380,17226; encontrado: 380,17420.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,38-1,43 (1H, m), 1,56-1,75 (3H, m), 2,47 (3H, s), 3,48-3,56 (1H, m), 3,59-3,61 (2H, m), 3,79-3,94 (2H, m), 4,07-4,12 (1H, m), 6,55-6,57 (1H, m), 7,46-7,48 (1H, m), 7,54 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,90 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,08 (1H, s), 11,6 (1H, s), 11,7 (1H, s).

10 (Ejemplo 144)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

[Fórmula 164]

**15 Etapa 1****2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (57 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 7 del Ejemplo 143 (150 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 124 (89 mg).

20

EM (IEP) m/z: 474 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,60-1,81 (5H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 2,48-2,54 (5H, m), 2,58-2,61 (3H, m), 3,54 (1H, d, J=12,6 Hz), 3,69-3,79 (2H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 4,04 (1H, d, J=14,9 Hz), 6,08-6,10 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,37 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,81 (1H, s ancho).

25 Etapa 2**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (18 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (57 mg).

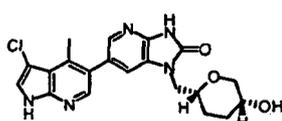
30 EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₁H₂₃N₅O₃ 394,18791; encontrado: 394,18863.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,31-1,50 (2H, m), 1,55-1,81 (3H, m), 2,46 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,47-4,06 (5H, m), 7,49 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,99 (1H, s), 11,61 (1H, s), 11,26 (1H, s).

(Ejemplo 145)**35 2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

[Fórmula 165]



Etapas 1**2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

5 El compuesto del epígrafe (79 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 7 del Ejemplo 143 (150 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 125 (137 mg).

EM (IEP) m/z: 494 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,62-2,01 (8H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,55 (1H, d, J=12,2 Hz), 3,70-3,82 (2H, m), 3,84-3,92 (2H, m), 4,06 (1H, dd, J=14,6, 2,7 Hz), 6,07-6,11 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,00 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,14 (1H, s).

Etapas 2**2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol**

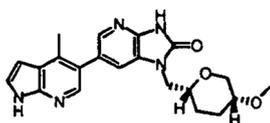
15 El compuesto del epígrafe (58 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (79 mg).

EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,36-1,44 (1H, m), 1,56-1,80 (3H, m), 2,66 (3H, s), 3,50-3,56 (1H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,70-4,15 (3H, m), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,89 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,13 (1H, s), 11,63 (1H, s), 12,00 (1H, s).

(Ejemplo 146)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

[Fórmula 166]

**Etapas 1****2,6-Anhidro-1-[6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol**

25 El compuesto del epígrafe (790 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 del Ejemplo 143 (940 mg).

30 EM (IEP) m/z: 422 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52-1,77 (5H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,37-3,44 (3H, m), 3,38 (1H, s), 3,63-3,78 (2H, m), 3,99 (1H, dd, J=14,0, 2,5 Hz), 4,05 (1H, d, J=12,8 Hz), 5,99-6,02 (1H, m), 7,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,06 (1H, d, J=1,8 Hz).

Etapas 2**2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol**

35 El compuesto del epígrafe (812 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (750 mg).

EM (IEP) m/z: 470 (M+H)⁺.

40 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (12H, s), 1,48-1,65 (2H, m), 1,69-1,80 (3H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,08-2,13 (1H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,41-2,47 (2H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,43 (1H, dd, J=12,4, 1,4 Hz), 3,71-3,78 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J=14,7, 7,8 Hz), 3,95 (1H, dd, J=14,7, 4,6 Hz), 4,02-4,08 (1H, m), 5,99-6,03 (1H, m), 7,71 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,42 (1H, d, J=1,4 Hz).

Etapa 3**2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol**

5 El compuesto del epígrafe (67 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (155 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36.

EM (IEP) m/z: 474 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,54-1,68 (2H, m), 1,71-1,81 (3H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 2,49-2,55 (5H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,43 (1H, d, J=12,4 Hz), 3,69-3,77 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J=14,7, 7,8 Hz), 4,02 (1H, d, J=12,8 Hz), 4,07 (1H, dd, J=14,7, 2,8 Hz), 6,09 (1H, t, J=3,7 Hz), 6,56-6,59 (1H, m), 7,37 (1H, t, J=2,5 Hz), 7,48 (2H, d, J=1,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,18 (1H, s).

Etapa 4**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

15 El compuesto del epígrafe (17 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (67 mg).

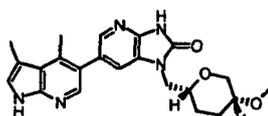
EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

EMAR (IEP) [M+H]⁺ calculado: C₂₁H₂₃N₅O₃ 394,18791; encontrado: 394,18779.

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,63 (3H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,62-3,91 (6H, m), 6,54-6,56 (1H, m), 7,46 (1H, t, J=2,9 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,88 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,06 (1H, s), 11,59 (1H, s ancho), 11,63 (1H, s ancho).

(Ejemplo 147)**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol**

[Fórmula 167]



25

Etapa 1**2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol**

30 El compuesto del epígrafe (74 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 146 (155 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 124 (89 mg).

EM (IEP) m/z: 488 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,53-1,95 (7H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 2,49-2,55 (5H, m), 2,62 (3H, s), 3,21-3,24 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,43 (1H, dd, J=12,6, 1,1 Hz), 3,69-3,77 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J=14,4, 7,8 Hz), 4,02 (2H, d, J=12,4 Hz), 4,06 (2H, dd, J=14,7, 3,7 Hz), 6,07-6,11 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,46 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,01 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,09 (1H, s), 9,37 (1H, s).

Etapa 2**2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol**

40 El compuesto del epígrafe (21 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (74 mg).

EM (IEP) m/z: 408 (M+H)⁺.

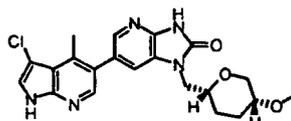
EMAR (IEP) $[M+H]^+$ calculado: $C_{22}H_{25}N_5O_3$ 408,20356; encontrado: 408,20482.

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : 1,32-1,73 (3H, m), 1,84-1,98 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,36-3,40 (2H, m), 3,62-3,93 (4H, m), 7,20 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,99 (1H, s), 11,27 (1H, s), 11,61 (1H, s).

5 (Ejemplo 148)

2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol

[Fórmula 168]



10 Etapa 1

2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (103 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 146 (155 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 125 (137 mg).

15

EM (IEP) m/z : 508 (M+H) $^+$.

RMN de 1H (CDCl $_3$) δ : 1,54-1,68 (2H, m), 1,70-1,82 (3H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 2,49-2,56 (2H, m), 2,72 (3H, s), 3,23-3,25 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,44 (1H, dd, $J=12,6, 1,3$ Hz), 3,69-3,77 (1H, m), 3,88 (1H, dd, $J=14,4, 8,1$ Hz), 4,02 (1H, d, $J=12,7$ Hz), 4,08 (1H, dd, $J=14,6, 2,9$ Hz), 6,09-6,11 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,48 (2H, d, $J=1,9$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,15 (1H, s), 10,58 (1H, s).

20

Etapa 2

2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (57 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (103 mg).

25

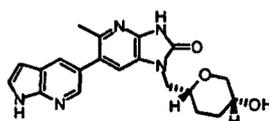
EM (IEP) m/z : 428 (M+H) $^+$.

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ : 1,35-1,66 (3H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,50-4,02 (6H, m), 7,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J=2,8$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 8,13 (1H, s), 11,64 (1H, s), 12,00 (1H, s).

(Ejemplo 149)

30 **2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[5-metil-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

[Fórmula 169]



Etapa 1

35 **2,6-Anhidro-1-[6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-(fenilcarbonil)-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (1,70 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 143 (0,76 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 44 (1,29 g).

EM (IEP) m/z: 526 (M+H)⁺.

Etapa 2

2,6-Anhidro-1-[6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol

- 5 El compuesto del epígrafe (0,627 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 143 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (1,70 g).

EM (IEP) m/z: 422 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,55-1,61 (1H, m), 1,68-1,79 (4H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,27-2,33 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,52 (1H, d, J=12,0 Hz), 3,66-3,72 (1H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 3,89 (1H, dt, J=12,0, 2,3 Hz), 3,94 (1H, dd, J=14,3, 2,9 Hz), 5,99-6,01 (1H, m), 7,51 (1H, s).

Etapa 3

2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-5-metil-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-L-treo-hexitol

- 15 El compuesto del epígrafe (128 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (139 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (96 mg).

EM (IEP) m/z: 460 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,56-1,63 (1H, m), 1,65-1,82 (4H, m), 1,83-1,97 (3H, m), 2,28-2,36 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,52-2,58 (2H, m), 3,52 (1H, d, J=11,9 Hz), 3,70-3,79 (2H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 3,97 (1H, dd, J=14,7, 3,7 Hz), 6,06-6,10 (1H, m), 6,52-6,55 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,40-7,43 (1H, m), 7,87 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,26 (1H, d, J=1,8 Hz), 10,43 (1H, s).

Etapa 4

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[5-metil-2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

- 25 El compuesto del epígrafe (20 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (151 mg).

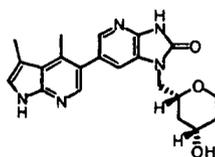
EM (IEP) m/z: 380 (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,33-1,40 (1H, m), 1,58-1,73 (3H, m), 2,38 (3H, s), 3,35-3,38 (1H, m), 3,50-3,53 (1H, m), 3,59-3,67 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J=14,3, 4,0 Hz), 3,87 (1H, dd, J=13,7, 7,4 Hz), 4,51 (1H, d, J=4,0 Hz), 6,48-6,50 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,52-7,54 (1H, m), 7,95 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,45 (1H, s), 11,73 (1H, s).

(Ejemplo 150)

2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol

[Fórmula 170]



- 35
- ### Etapa 1
- #### 2,6-Anhidro-4-O-benzoil-1-O-bencil-3,5-didesoxi-L-treo-hexitol
- El compuesto del epígrafe (2,05 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 111 usando el isómero L obtenido en Etapa 1 del Ejemplo 137 (isómero A, 1,48 g).

40 EM (IEP) m/z: 327 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,54-1,63 (1H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 3,46-3,62 (3H, m), 3,66-3,72 (1H, m),

4,11-4,17 (1H, m), 4,57 (1H, d, J=12,0 Hz), 4,61 (1H, d, J=12,0 Hz), 5,12-5,20 (1H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,33-7,35 (3H, m), 7,42-7,46 (2H, m), 7,54-7,58 (1H, m), 8,02-8,05 (2H, m).

Etapa 2

1,5-Anhidro-3-O-benzoil-2,4-didesoxi-L-treo-hexitol

- 5 El compuesto del epígrafe (1,48 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 143 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,05 g).

EM (IEP) m/z: 237 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,50-1,62 (1H, m), 1,73-1,83 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 3,56-3,72 (4H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 5,14-5,22 (1H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 8,02-8,05 (2H, m).

10 Etapa 3

2,6-Anhidro-4-O-benzoil-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,5-tridesoxi-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (3,15 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (1,48 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (2,40 g).

- 15 EM (IEP) m/z: 512 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52-1,55 (1H, m), 1,70-1,79 (3H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,22-2,27 (1H, m), 2,28-2,33 (2H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 3,50 (1H, td, J=12,3, 2,3 Hz), 3,78-3,84 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J=14,3, 6,9 Hz), 4,00 (1H, dd, J=14,3, 3,1 Hz), 4,06-4,11 (1H, m), 5,12-5,20 (1H, m), 6,01-6,04 (1H, m), 7,42-7,47 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,54-7,59 (1H, m), 8,01-8,04 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=2,3 Hz).

20 Etapa 4

2,6-Anhidro-1-(6-bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-1,3,5-tridesoxi-L-treo-hexitol

El compuesto del epígrafe (1,78 g) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 143 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (3,15 g).

- 25 EM (IEP) m/z: 408 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,24-1,32 (1H, m), 1,46-1,62 (2H, m), 1,71-1,78 (2H, m), 1,83-1,92 (3H, m), 2,03-2,09 (1H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 3,35 (1H, td, J=12,0, 2,3 Hz), 3,63-3,69 (1H, m), 3,78-3,86 (2H, m), 3,96-4,03 (2H, m), 5,99-6,03 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,08 (1H, d, J=1,7 Hz).

Etapa 5

- 30 **2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3, 5-tridesoxi-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (768 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (800 mg).

EM (IEP) m/z: 456 (M+H)⁺.

- 35 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,23-1,29 (1H, m), 1,35 (12H, s), 1,47-1,64 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 1,84-1,90 (3H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,41-2,47 (2H, m), 3,35 (1H, dd, J=12,7, 1,7 Hz), 3,69-4,02 (5H, m), 6,00-6,03 (1H, m), 7,62 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,44 (1H, d, J=1,7 Hz).

Etapa 6

- 40 **2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(3,4-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (127 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (147 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 124 (66 mg).

EM (IEP) m/z: 474 (M+H)⁺.

- 45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,20-2,12 (8H, m), 2,26-2,55 (4H, m), 2,52 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,31-3,40 (1H, m), 3,64-4,08

(5H, m), 6,07-6,11 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,03 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,11 (1H, s), 8,62 (1H, s ancho).

Etapa 7

5 **2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (44 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (125 mg).

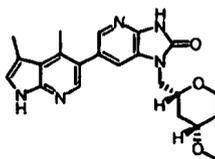
EM (IEP) m/z: 394 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,03-1,13 (1H, m), 1,19-1,30 (1H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 1,79-1,87 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,57, (3H, s), 3,21-3,28 (1H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 3,76-3,86 (2H, m), 3,92 (1H, dd, J=14,3, 7,4 Hz), 4,77 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,19-7,21 (1H, m), 7,48 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,87 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,99 (1H, s), 11,27 (1H, s), 11,62 (1H, s).

(Ejemplo 151)

15 **2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol**

[Fórmula 171]



Etapa 1

20 **2,6-Anhidro-1-[3-ciclohex-1-en-1-il-6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (113 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 139 (165 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 124 (66 mg).

EM (IEP) m/z: 488 (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,10-1,96 (8H, m), 2,32-2,38 (2H, m), 2,50-2,54 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,29-3,40 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,65-3,72 (1H, m), 3,84-4,07 (3H, m), 6,07-6,22 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,02 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,37 (1H, s ancho).

Etapa 2

30 **2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol**

El compuesto del epígrafe (28 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (110 mg).

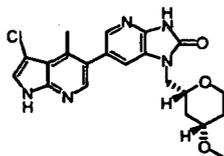
EM (IEP) m/z: 408 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,00-1,11 (1H, m), 1,15-1,26 (1H, m), 1,83-1,90 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,24-3,40 (2H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,81-3,98 (3H, m), 7,19-7,21 (1H, m), 7,48 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,87 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,99 (1H, s), 11,27 (1H, s), 11,61 (1H, s).

(Ejemplo 152)

40 **2,6-Anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol**

[Fórmula 172]

**Etapas 1****2,6-Anhidro-1-[[6-[[1-(terc-butoxicarbonil)-3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-ciclohex-1-en-1-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol**

- 5 El compuesto del epígrafe (119 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 139 (163 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 125 (100 mg). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,16-1,26 (1H, m), 1,24 (9H, s), 1,35-1,47 (1H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,87-1,96 (3H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,32-2,37 (2H, m), 2,48-2,54 (2H, m), 2,74 (3H, s), 3,30-3,40 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,65-3,71 (1H, m), 3,87 (1H, dd, $J=14,9, 8,0$ Hz), 3,95-3,99 (1H, m), 4,05 (1H, dd, $J=14,9, 2,9$ Hz), 6,08-6,11 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,01 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 8,18 (1H, s).

Etapas 2**2,6-Anhidro-1-[[6-[[3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol**

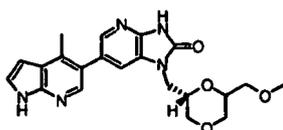
- 15 El compuesto del epígrafe (28 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (116 mg).

EM (IEP) m/z : 428 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,02-1,10 (1H, m), 1,15-1,26 (1H, m), 1,84-1,89 (1H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,24-3,38 (2H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 3,94 (1H, dd, $J=14,5, 7,8$ Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J=2,9$ Hz), 7,90 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 8,12 (1H, s), 11,65 (1H, s), 11,98-12,02 (1H, m).

(Ejemplo 153)**1-[[[(2S)-6-(Metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 173]

**Etapas 1****(2R)-1-(Aliloxi)-3-cloropropan-2-ol**

- 25 Se añadió un complejo de trifluoruro de boro - éter dietílico (0,34 ml) se añadió alcohol alílico (11 ml), y la mezcla se calentó hasta 45 °C. A continuación, se añadió (R)-epiclorhidrina (5,0 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió éter dietílico, seguido de lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 30 El disolvente se evaporó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe bruto (10 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,54-3,69 (4H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,16-4,18 (1H, m), 5,15-5,24 (1H, m), 5,27-5,31 (1H, m), 5,85-6,05 (1H, m).

Etapas 2**(2R)-1-(Aliloxi)-3-(benciloxi)propan-2-ol**

- 35 Se disolvió hidróxido de sodio (5,4 g) en agua (6,4 ml). El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (8,1 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió éter dietílico, seguido de con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en alcohol bencilico (27 ml), y se añadió lentamente hidruro de sodio (55%, 1,8 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y la solución de reacción se diluyó con diclorometano. A continuación, la fase orgánica se lavó de forma secuencial con ácido clorhídrico 1 M y
- 40

bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (2,6 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,48 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 3,47-3,58 (4H, m), 3,98-4,03 (3H, m), 4,56 (2H, s), 5,17-5,20 (1H, m), 5,25-5,29 (1H, m), 5,86-5,94 (1H, m), 7,30-7,35 (5H, m).

Etapa 3

(2S)-2-[(Benciloxi)metil]-6-(yodometil)-1,4-dioxano

10 Se añadió N-yodosuccinimida (4,5 g) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (2,6 g) en acetonitrilo (40 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,7 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,04-4,28 (10H, m), 4,54-4,59 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

15 Etapa 4

4-Nitrobenzoato de {(6S)-6-[(benciloxi)metil]-1,4-dioxan-2-il}metilo

20 Se añadieron 4-nitrobenzoato de potasio (10 g) y éter 18-corona-6 (0,13 g) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (1,7 g) en dimetil sulfóxido (60 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. La solución de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y éter dietílico. La fase orgánica se lavó de forma secuencial con agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (1,7 g).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 3,35-4,79 (12H, m), 7,24-7,34 (5H, m), 8,21-8,35 (5H, m).

Etapa 5

25 {(6S)-6-[(Benciloxi)metil]-1,4-dioxan-2-il}metanol

30 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (1,7 g) en metanol (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se agitó a 50 °C durante 8 horas. Se añadió más ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió más ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. La solución de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y el metanol se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió agua, seguido de extracción con éter dietílico. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (258 mg).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,93-2,01 (1H, m), 3,31-4,03 (10H, m), 4,53-4,60 (2H, m), 7,29-7,37 (5H, m).

Etapa 6

(2S)-2-[(Benciloxi)metil]-6-metoximetil-1,4-dioxano

El compuesto del epígrafe (261 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 63 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (258 mg).

40 EM (IEP) m/z : 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 7

[(2S)-6-(Metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metanol

El compuesto del epígrafe (160 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 114 usando el compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (261 mg).

45 Etapa 8

Metanosulfonato de [(2S)-6-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metilo

El compuesto del epígrafe (235 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 139

usando el compuesto obtenido en la Etapa 7 anterior (160 mg).

Etapa 9

6-Bromo-3-ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(2S)-6-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del epígrafe (440 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 139 usando el compuesto obtenido en la Etapa 8 anterior (235 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 35 (288 mg).

EM (IEP) m/z: 438 (M+H)⁺.

Etapa 10

- 10 **3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(2S)-6-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (611 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 9 anterior (440 mg).

EM (IEP) m/z: 486 (M+H)⁺.

- 15 **Etapa 11**

3-Ciclohex-1-en-1-il-1-[[[(2S)-6-(metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b]piridin-2-ona

- 20 El compuesto del epígrafe (370 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 1 usando el compuesto obtenido en la Etapa 10 anterior (611 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 36 (292 mg).

EM (IEP) m/z: 490 (M+H)⁺.

Etapa 12

1-[[[(2S)-6-(Metoximetil)-1,4-dioxan-2-il]metil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 25 El compuesto del epígrafe (85 mg) (demostrado que era una mezcla de diastereómeros aproximadamente 3:2 según RMN) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 6 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 11 anterior (370 mg).

EM (IEP) m/z: 410 (M+H)⁺.

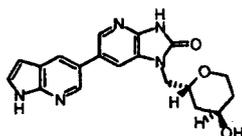
EMAR (IEP) [(M+H)⁺] calculado: C₂₁H₂₄N₅O₄ 410,18283; encontrado: 410,18340.

- 30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,46-2,47 (3H, m), 3,06 (1,8H, s), 3,14 (1,2H, s), 3,15-4,40 (10H, m), 6,56-6,58 (1H, m), 7,47-7,48 (1H, m), 7,54-7,55 (0,6H, m), 7,60-7,62 (0,4H, m), 7,91-7,92 (1H, m), 8,07-8,08 (1H, m), 11,64-11,65 (2H, m).

(Ejemplo 154)

- 35 **2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-eritro-hexitol**

[Fórmula 174]



Etapa 1

2,6-Anhidro-1-O-bencil-3,5-didesoxi-4-O-(fenilcarbonil)-D-eritro-hexitol

- 40 El compuesto del epígrafe (1175 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo 112 usando el isómero L obtenido en Etapa 1 del Ejemplo 137 (isómero A, 800 mg) y ácido benzoico (571 mg).

EM (IEP) m/z: 327 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (COCl₃) δ: 1,75-1,82 (1H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 1,96-2,04 (1H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 3,92-4,08 (3H, m), 4,58 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,62 (1H, d, J=12,4 Hz), 5,46-5,50 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,33-7,40 (4H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 8,08 (2H, d, J=7,8 Hz).

5 Etapa 2

2,6-Anhidro-3,5-didesoxi-4-O-(fenilcarbonil)-D-eritro-hexitol

El compuesto del epígrafe (71 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 114 usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 (120 mg), hidróxido de paladio al 20% (20 mg), y metanol como disolvente.

EM (IEP) m/z: 237 (M+H)⁺.

10 Etapa 3

6-Bromo-3-(2-cianoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxilato de etilo

El compuesto del epígrafe (954 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando 6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxilato obtenido con las condiciones descritas en el documento WO 2008/051493 (1,43 g) y 3-hidroxiopropanonitrilo (0,51 ml).

15 EM (IQPA) m/z: 339 [M+H]⁺

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,49 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,94 (2H, t, J=7,0 Hz), 4,28 (2H, t, J=7,0 Hz), 4,55 (2H, q, J=7,2 Hz), 8,23 (2H, s).

Etapa 4

3-(6-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)propanonitrilo

20 El compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (954 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (28 ml). Se añadió isopropilamina (362 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos. Tras eliminar por destilación el disolvente de reacción, se añadió hexano y se llevaron a cabo ultrasonidos. Se recogieron cristales incoloros por filtración dando el compuesto del epígrafe (739 mg).

EM (IQPA) m/z: 267 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,54 (1H, t, J=1,6 Hz), 8,07 (1H, t, J=1,8 Hz).

Etapa 5

2,6-Anhidro-1-[6-bromo-3-(2-cianoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-(fenilcarbonil)-D-eritro-hexitol

30 El compuesto del epígrafe (96 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (71 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (104 mg).

EM (IEP) m/z: 485 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,67-1,72 (1H, m), 1,82-1,88 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,02-2,07 (1H, m), 2,95 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,77-3,85 (2H, m), 3,88-3,93 (1H, m), 4,00 (1H, dd, J=14,3, 2,9 Hz), 4,08-4,14 (1H, m), 4,29 (2H, t, J=6,9 Hz), 5,45-5,48 (1H, m), 7,46 (2H, t, J=7,4 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 8,05-8,05 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=2,3 Hz).

35 Etapa 6

2,6-Anhidro-1-[3-(2-cianoetil)-2-oxo-6-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-D-eritro-hexitol

40 El compuesto del epígrafe (20 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo 111 usando el compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (86 mg) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (52 mg).

EM (IEP) m/z: 419 (M+H)⁺.

45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,52-1,67 (2H, m), 1,76-1,87 (2H, m), 3,01 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J=12,9, 2,2 Hz), 3,87-3,96 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J=14,6, 3,4 Hz), 4,15-4,21 (1H, m), 4,28-4,31 (1H, m), 4,37 (2H, t, J=7,1 Hz), 6,58-6,60 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J=3,4, 2,2 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,26 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,2 Hz), 9,90 (1H, s).

Etapa 7**2,6-Anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[2-oxo-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-D-eritro-hexitol**

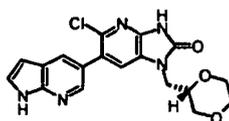
5 El compuesto obtenido en la Etapa 6 anterior (20 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Se añadió terc-butóxido de potasio (5,3 mg) se añadió, seguido de agitación. Se añadieron terc-butóxido de potasio (11 mg) y acetonitrilo (4 ml) y seguidamente se añadió más terc-butóxido de potasio (33 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el precipitado resultante se recogió por filtración dando el compuesto del epígrafe (3 mg).

EM (IEP) m/z: 366 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,36-1,69 (4H, m), 3,58-3,71 (1H, m), 3,79-3,95 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m), 6,51-6,53 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,78 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,21-8,24 (2H, m), 8,51 (1H, d, J=2,0 Hz), 11,60 (1H, s), 11,73 (1H, s).

15 (Ejemplo 155)**5-Cloro-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

[Fórmula 175]

**Etapa 1****20 6-Bromo-5-cloro-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

Se disolvió 5-bromo-6-cloropiridin-2,3-diamina obtenida por el procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 22, 2749 (0,83 g) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,91 g) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante una noche. El disolvente de reacción se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con una mezcla de hexano/acetato de etilo y luego se secó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (0,81 g).

EM (IEP) m/z: 248 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,58 (1H, s), 11,18 (1H, s), 11,74 (1H, s).

Etapa 2**6-Bromo-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxilato de etilo**

30 El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (300 mg) se disolvió en dimetilformamida (5 ml). Se añadieron piridin-2-ilcarbonato de etilo obtenido por el procedimiento descrito en el documento WO 2008/051493 (242 mg) y carbonato de potasio (200 mg) y la mezcla se agitó a 55 °C durante una hora. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (6 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (2,9 ml) y la mezcla se agitó intensamente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (344 mg).

EM (IEP) m/z: 322 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,42 (2H, q, J=7,2 Hz), 8,08 (1H, s), 12,39 (1H, s).

Etapa 3**6-Bromo-5-cloro-3-[2-(trimetilsilil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

40 El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (340 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadieron 2-(trimetilsilil)etanol (228 µl) y trifenilfosfina (417 mg) y, a continuación, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (324 µl), gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante una noche mientras se calentaba de forma gradual hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadieron más 2-(trimetilsilil)etanol (228 µl) y trifenilfosfina (417 g) y, a continuación, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (324 µl), gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 6 horas mientras se calentaba de forma gradual hasta temperatura ambiente. La solución

de reacción se enfrió de nuevo en un baño de hielo y luego se añadió isopropilamina (136 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente de reacción se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano) dando el compuesto del epígrafe (310 mg).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,09 (9H, s), 1,12-1,16 (2H, m), 3,97-4,01 (2H, m), 7,52 (1H, s), 9,16 (1H, s).

Etapa 4

6-Bromo-5-cloro-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3-[2-(trimetilsilil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del epígrafe (175 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo 35 usando el compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (150 mg) y (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol (65 mg).

- 10 EM (IEP) m/z: 448 (M+H)⁺.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,07 (9H, s), 3,31-3,35 (1H, m), 3,52-3,58 (1H, m), 3,64-3,70 (2H, m), 3,76-3,81 (2H, m), 3,84-3,91 (3H, m), 3,98-4,01 (2H, m), 4,96-5,07 (2H, m), 7,56 (1H, s).

Etapa 5

- 15 **5-Cloro-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3-[2-(trimetilsilil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona**

El compuesto del epígrafe (160 mg) se obtuvo por el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo 4 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (110 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (170 mg).

EM (IEP) m/z: 486 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,10 (9H, s), 1,18-1,28 (3H, m), 3,33-3,38 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,65-3,74 (3H, m), 3,84-3,95 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 6,58-6,59 (1H, m), 7,38 (2H, dd, J=6,4, 3,7 Hz), 8,03 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,36 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,87 (1H, s).

Etapa 6

5-Cloro-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 25 El compuesto obtenido en la Etapa 5 anterior (130 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (1 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres días. El disolvente de reacción se eliminó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (desarrollada con acetato de etilo-hexano). A continuación, el residuo resultante se lavó con acetato de etilo y luego se secó bajo presión reducida dando el compuesto del epígrafe (50 mg) como un sólido amarillo pálido.
- 30

EMAR (IEP) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 386,10199; encontrado: 386,10351.

EM (IEP) m/z: 386 (M+H)⁺.

- 35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,27-3,31 (1H, m), 3,40-3,53 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,75-3,89 (3H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=3,7, 1,8 Hz), 7,54-7,56 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,04 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,27 (1H, d, J=2,3 Hz), 11,79 (1H, s ancho), 11,89 (1H, s ancho).

(Ejemplo de formulación 1) Cápsulas duras

Se llena cada cápsula de gelatina dura de dos partes convencional con 100 mg del Compuesto del Ejemplo 1 en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio produciendo una cápsula unitaria. La cápsula se lava y luego se seca.

- 40 **(Ejemplo de formulación 2) Cápsulas blandas**

Se prepara una mezcla del Compuesto del Ejemplo 1 en un aceite digestivo tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta en una cápsula de gelatina mediante una bomba de desplazamiento positivo produciendo una cápsula blanda que contiene 100 mg del principio activo. La cápsula se lava y luego se seca.

- 45 **(Ejemplo de formulación 3) Comprimidos**

Se produce un comprimido de acuerdo con el procedimiento empleado habitualmente usando 100 mg del Compuesto del Ejemplo 1, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa

microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Si se desea, se aplica un recubrimiento al comprimido.

(Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de inhibición de la actividad cinasa de mTOR

5 Se midió la actividad cinasa de mTOR en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo. Se fosforila un sustrato peptídico por actividad cinasa de mTOR. Se une a este péptido fosforilado un complejo de estreptavidina-XL665 y anticuerpo S6K anti-fosforilado (Thr389)/IgG con anticuerpos de ratón marcada con criptato. En este momento, tiene lugar transferencia de energía de resonancia por fluorescencia desde el anticuerpo/IgG con anticuerpos de ratón marcada con criptato expuesta a excitación luminosa a XL656, que da lugar a una emisión de fluorescencia a 665 nm. La actividad cinasa de mTOR se detecta usando este principio. En presencia de un inhibidor de mTOR, se inhibe la fosforilación del sustrato y el complejo antes citado no se une al sustrato peptídico. Como resultado, la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia no se produce y se reduce la fluorescencia a 665 nm.

(1) Preparación de muestras y reacción enzimática

15 Se ha establecido una línea celular HEK293 que expresa de forma constitutiva una mTOR humana fusionada con una marca His. La marca His se introdujo en el extremo N de la porción correspondiente a 1362-2549aa en el extremo C de mTOR humana. Se preparó un lisado celular a partir de esta línea celular HEK293 que expresa constitutivamente mTOR marcada con His (1362C), y se purificó mTOR marcada con His (1362C) usando la afinidad de la marca His de acuerdo con un procedimiento convencional.

20 A continuación, se preparó una solución enzimática de mTOR, que contenía la enzima mTOR marcada con His antes citada (1362C), 8 µg/ml de péptido biotinilado (Biotina-Ahx-KKANQVFLGFTYVAPSVLESVKE-amida (Sigma)), así como HEPES 50 mM (pH 7,5), MnCl₂ 20 mM, BSA 1 mg/ml, una cantidad apropiada de cóctel inhibidor de proteasa (exento de EDTA, Roche), 100 ng/ml de Caliculina A, 4 µg/ml de Cantaridina y DTT 10 mM como otros componentes.

El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO, y se prepararon diluciones en serie con solución de ATP 20 µM (HEPES 50 mM (pH 7,5), ATP 20 µM) para conseguir las concentraciones necesarias para el ensayo. Se aplicaron 5 µl de esta solución de compuesto a cada pocillo de una placa Greiner blanca de pequeño volumen de 384 pocillos.

25 Se añadieron 5 µl de solución enzimática de mTOR a los pocillos antes citados que contenían el compuesto de ensayo. Después de mezclar, se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas para llevar a cabo la reacción enzimática.

Se llevó a cabo la misma operación con una solución de DMSO en solución de ATP 20 µM como control positivo y con una solución de DMSO en HEPES 50 mM (pH 7,5) como control negativo.

30 (2) Detección de la reacción enzimática

Después de la reacción enzimática, se añadieron, en este orden 5 µl de cada una de solución de europio (una solución de IgG con anticuerpo de ratón-marcada con criptato (SCETI Medical Labo K.K.) y anticuerpo S6K anti-fosforilado (Thr389) (Cell Signaling Technology Inc.) en HEPES 50 mM (pH 7,5), EDTA 100 mM y BSA 1,5 mg/ml) y una solución de XL665 (una solución de estreptavidina-XL665 (SCETI Medical Labo K.K.) en HEPES 50 mM (pH 7,5), EDTA 100 mM, KF 0,8 M y BSA 1,5 mg/ml) y luego se mezcló. La mezcla se incubó a 4 °C durante una noche. El día siguiente, la mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se irradió con luz excitadora a 337 nm. Se midieron la fluorescencia a 620 nm y la fluorescencia a 665 nm con RUBYstar (BMG).

La actividad inhibidora de mTOR (%) se calculó usando la proporción calculada a partir de los valores medidos como un índice de actividad enzimática. Así, la relación se calculó a partir de la siguiente fórmula (1).

40
$$\text{Proporción} = 10000 \times \text{valor de fluorescencia a 665 nm} / \text{valor de fluorescencia a 620 nm} \dots\dots (1)$$

La actividad inhibidora de la enzima mTOR (%) se calculó a partir de la siguiente fórmula (2).

Actividad inhibidora de la enzima mTOR (%) = $100 \times [(P-S)/(P-N)] \dots\dots\dots (2)$

P: Proporción en pocillo de control positivo

N: Proporción en pocillo de control negativo

45 S: Proporción en pocillo que contiene compuesto de ensayo

Además, se calculó una curva óptima basada en cada concentración del compuesto de ensayo preparado en diluciones en serie y la actividad inhibidora de la enzima mTOR (%) a dicha concentración. La concentración a la cual se produce una inhibición del 50% se calculó como valor CI₅₀ de la actividad inhibidora de la enzima mTOR.

Los compuestos que tienen sus valores CI₅₀ menores que 0,05 µM fueron los compuestos de los Ejemplos números

15, 17-21, 24-26, 31, 32, 34-48, 50, 51, 53-55, 58-71, 96-120, 124-126, 135-153 y 155. Los compuestos que tienen sus valores CI_{50} mayores o iguales que $0,05 \mu M$ y menores que $0,1 \mu M$ fueron los compuestos del Ejemplo N.º 57. Los compuestos que tienen sus valores CI_{50} iguales o mayores que $0,05 \mu M$ y menores que $5 \mu M$ fueron los compuestos del Ejemplo N.º 56.

5 **(Ejemplo de ensayo 2) Ensayo de inhibición de la proliferación celular**

Se sembraron células WM-266-4 (ATCC, USA) en una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante una noche. A continuación, se prepararon diluciones en serie de la muestra que contenía en compuesto de ensayo, añadido a cada pocillo y se cultivaron durante otros tres días. A continuación, se midió la cantidad de células en cada pocillo por MTT (MOSMANN, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Methods, 65, 55-63 (1983)). La actividad inhibidora de la proliferación celular al 50% (valor de GI_{50}) se calculó a partir de la siguiente fórmula (3).

$$100 \times [T-T_0] / [C-T_0] = 50 \dots\dots\dots(3)$$

15 Aquí, T representa valores de los pocillos a los que se añadieron compuestos de ensayo, C representa el valor del pocillo al que no se añadió compuesto de ensayo durante tres días y T_0 representa un valor medio inicialmente en el momento de la adición del compuesto de ensayo.

Los compuestos que presentan valores GI_{50} menores que $3 \mu M$ fueron los compuestos de los Ejemplos números 15, 17-21, 24-26, 31, 32, 34-48, 50, 51, 53-55, 58, 60-65, 67-71, 96, 98-105, 107, 108, 111-120, 124-126, 135-153 y 155. Los compuestos que presentan valores de GI_{50} iguales o mayores que $3 \mu M$ y menores que $25 \mu M$ fueron los compuestos de los Ejemplos números 56, 57, 59, 97, 109 y 110.

20 **(Ejemplo de ensayo 3) Efecto antitumoral *in vivo***

Se trasplantan por vía subcutánea 0,1 ml de una suspensión de células tumorales ajustada a $3-10 \times 10^7$ células/ml o un tumor sólido en secciones de tamaño de 3 a 5 mm cúbicos en ratones atímicos BALB/c (de 6 a 8 semanas), y se mantienen los ratones hasta que los volúmenes de tumor alcanzan más de 100 mm^3 . Se dividen los ratones en grupos basándose en su volumen de tumor. El compuesto de ensayo se disuelve o suspende en un disolvente apropiado y se administran por vía oral o intraperitoneal a los ratones. Los períodos de administración van de dos a cuatro semanas, dependiendo de los tipos de tumor. Se mide la longitud (mm) y anchura (mm) del tumor con calibradores digitales electrónicos y se calcula el volumen estimado de tumor usando la fórmula de cálculo (4) mostrada a continuación. Se evalúa la tasa de inhibición de crecimiento tumoral en el día medido (TGI%). Se mide el peso corporal y se observa el estado sistémico durante el período de administración. El compuesto de ensayo se evalúa como eficaz cuando el crecimiento de tumor es inhibido sin que cause muerte, reducción significativa del peso corporal o apariencia anómala.

$$TGI (\%) = (1-A/B) \times 100 \dots\dots\dots(4)$$

A: Volumen medio de tumor del grupo al que se administró compuesto (*) el día de la medida.

B: Volumen medio de tumor del grupo control no tratado (*) el día de la medida.

35 *: El volumen de tumor se calcula a partir de: $1/2 \times [\text{longitud del tumor}] \times [\text{anchura del tumor}] \times [\text{anchura del tumor}]$.

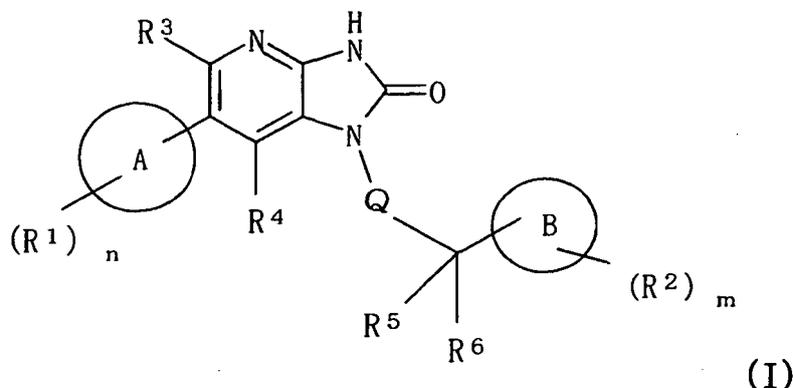
Aplicación industrial

El compuesto de la presente invención tiene una potente actividad inhibidora de mTOR y una excelente actividad antitumoral y, por tanto, es útil como medicamento, en particular, como agente antitumoral.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



5 en la que en la fórmula general (I),

(R¹)_n-A- es un grupo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o un grupo 3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo,

B es un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 7 miembros y puede contener 1 o 2 átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de nitrógeno, grupos sulfinilo y/o grupos sulfonilo como constituyentes de anillo,

B puede tener los mismos o diferentes m R²s como sustituyentes,

15 R² es un sustituyente presente en un átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma B,

R² es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₄ (en el que el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C₁₋₄), un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄, un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₄-carbonilo y -NR^{10a}R^{10b} cuando R² es un sustituyente presente en un átomo de carbono que forma B, y R² es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ (en el que el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C₁₋₄), un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄, un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₄-carbonilo y -NR^{10a}R^{10b} cuando R² es un sustituyente presente en un átomo de nitrógeno que forma B,

R^{10a} y R^{10b} son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

25 m es cualquier número entero de 0 a 3,

Q es un enlace o un grupo alquileo C₁₋₄,

R³ y R⁴ son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo halógeno-alquilo C₁₋₄ o un grupo ciano, y

30 R⁵ y R⁶ son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R⁵ y R⁶ juntos pueden formar un grupo oxo o junto con el átomo de carbono al que R⁵ y R⁶ están unidos pueden formar un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano o un grupo metilo y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Q es un enlace o un grupo metileno.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, en el que R^5 y R^6 son iguales o distintos y son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} .

5 El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es un grupo cicloalquilo C_{3-7} , un grupo tetrahidrofurilo, un grupo dihidropirranilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo dioxanilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo o un grupo 1,1-dioxidotetrahidropirranilo.

10 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo o un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo cuando R^2 es un sustituyente presente en un átomo de carbono que forma B, R^2 es un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo o un grupo alquil C_{1-4} -carbonilo cuando R^2 es un sustituyente presente en un átomo de nitrógeno que forma B, y m es cualquier número entero de 0 a 2.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto cualquiera seleccionado de:

15 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,

20 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol,

2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol,

25 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol,

2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol,

2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol y

30 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

35 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

40 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6-(3-fluoro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol.

45 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-1-[6-(4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-L-treo-hexitol.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-5-O-metil-L-treo-hexitol.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,4-tridesoxi-5-O-metil-L-treo-hexitol.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1,3,5-tridesoxi-1-[6-(3,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-4-O-metil-L-treo-hexitol.
- 5 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2,6-anhidro-1-[6-(3-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il]-1,3,5-tridesoxi-4-O-metil-L-treo-hexitol.
19. La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal farmacológicamente aceptable del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18.
- 10 20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 como principio activo.
21. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso como principio activo en un agente antitumoral.
22. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso como principio activo en un inhibidor de mTOR.
- 15 23. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo la reivindicación 21, en el que el tumor es leucemia, linfoma, mieloma múltiple, tumor cerebral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de apéndice, cáncer de colon, cáncer anal, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de los conductos biliares, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos,
- 20 sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga y/o cáncer testicular.