

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 253**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 9/08	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)		
A61P 7/02	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10837682 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2518066**

54 Título: **Nuevo agente antiplaquetario**

30 Prioridad:

18.12.2009 JP 2009287946

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.06.2016

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**SATO, HIROSHI;
YOKOYAMA, KAZUTOSHI y
SATO, KAZUSHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 574 253 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

Nuevo agente antiplaquetario

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo agente antiplaquetario y a un nuevo compuesto que constituye un ingrediente activo del mismo.

10 **Antecedentes en la técnica**

La glicoproteína Ib (en lo sucesivo, GPIb) y la glicoproteína VI (en lo sucesivo, GPVI) existen en la membrana de las plaquetas y desempeñan importantes papeles cada una como receptor del factor von Willebrand (en lo sucesivo, vWF) y receptor de colágeno en el caso de la formación de los trombos patológicos que se pueden encontrar en una región de arteriosclerosis (documento de no patente 1). El colágeno queda expuesto por el daño del endotelio vascular en el caso de la ruptura de la placa en la región de arteriosclerosis, y se causa una elevada tensión de cizalladura mediante angioestenosis. El vWF tiende a estar en fase sólida en el colágeno expuesto, y las plaquetas se acumulan y se adhieren en la región de arteriosclerosis conectándose con el vWF en el colágeno en fase sólida a través de la GPI. Después de esto, la GPVI de las plaquetas se combina con el colágeno, y la plaquetas se activan y se acumulan para inducir un trombo patológico que causa enfermedad cardíaca isquémica tal como infarto de miocardio, apoplejía isquémica, obstrucción arterial periférica (documento de no patente 2). La hemostasis como mecanismo de defensa de organismos se forma por la activación de las plaquetas mediante un factor tisular o un agonista soluble (tromboxano A2 (TXA2), adenosina 2 fosfato (ADP), etc.) liberado de la región dañada extravascular. Dado que la aspirina y el clopidogrel, como medicinas existentes, tienen gran influencia en el mecanismo de hemostasis e inhiben las funciones de TAXA2 y ADP, potencian la función antitrombótica así como la función hemorrágica (documento de no patente 3). De acuerdo con los resultados de la colaboración ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) que se obtuvieron mediante el metanálisis del Ensayo Controlado Randomizado (RCT) del efecto de prevención de los agentes antiplaquetarios existentes (administración individual de aspirina, ticlopidina, etc.), el efecto terapéutico de reducción del suceso cardiovascular por parte de los agentes antiplaquetarios existentes es como máximo un 25 %, y el grado de satisfacción no es elevado (documento de no patente 4). Se llevó a cabo un estudio clínico de terapia combinada usando agentes antiplaquetarios convencionales (CURE, MATCH, CHARISMA) que tienen como objetivo un mayor efecto terapéutico, pero se mostró que el riesgo de hemorragia también aumenta (documentos de no patente: 5-7).

Se divulgan compuestos heterocíclicos tales como derivados de bencimidazol en los documentos de patente 1-13, y en el documento de no patente 8. Sin embargo, no se ha informado que estos compuestos proporcionen función antiplaquetaria, y sus características son diferentes de las de los compuestos de la presente invención. Se divulgan compuestos heterocíclicos que tienen una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria en el documento 14. Sin embargo, sus características son diferentes de las de los compuestos de la presente invención.

Se divulgan procesos de preparación de derivados de bencimidazol en el documento de no patente 8. El documento de Patente WO2010051245 (A1) proporciona bencimidazol y azabencimidazol carboxamidas que son antagonistas de PAFR. El documento de Patente WO2008064830 (A1) se refiere a derivados bicíclicos y heterobicíclicos de fórmula I, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como compuestos farmacéuticos.

El documento de Patente JP2009533327 (A) se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. El documento de Patente WO03045950 (A1) divulga compuestos de pirazolopiridina que son antagonistas de adenosina y son útiles para la prevención y/o el tratamiento de depresión, demencia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, dolor, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y similar.

El documento de Patente JP 6025181 divulga compuestos heterocíclicos de 5 miembros condensados que tienen acción de anticoagulación.

El documento de Patente US4329459 (A) proporciona nuevos 8-heteroariltetrahydro-benzopiranos útiles como inhibidores de endoperóxido ciclooxigenasa que evitan la conversión de ácidos grasos insaturados en endoperóxidos.

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

60 [Documento de patente 1] WO 1997/031635
 [Documento de patente 2] WO 2001/002400
 [Documento de patente 3] US 20090227538 A
 [Documento de patente 4] US 20050054631 A
 [Documento de patente 5] WO 2006/044509 A
 65 [Documento de patente 6] US 20040176390 A
 [Documento de patente 7] WO 2010/070237 A

[Documento de patente 8] US 20050222197 A
 [Documento de patente 9] US 20100029657 A
 [Documento de patente 10] US 20060148805 A
 [Documento de patente 11] US 20090232780 A
 5 [Documento de patente 12] US 20080132501 A
 [Documento de patente 13] US 20060223849 A
 [Documento de patente 14] US 20060128685 A

[Documentos de no patente]

10 [Documento de no patente 1] Nature Rev. Drug Discov., 2, 1-15 (2003)
 [Documento de no patente 2] Thromb. Haemost., 97. 435-443 (2007)
 [Documento de no patente 3] Platelet and Thrombosis-Basic and Clinic - Editado por Yasuo Ikeda
 [Documento de no patente 4] Br. Med. J, 324, 71-86 (2002)
 15 [Documento de no patente 5] N. Eng. J. Med., 345, 494-502(2001)
 [Documento de no patente 6] Lancet, 364, 331-337 (2004)
 [Documento de no patente 7] N. Eng. J. Med., 354, 1706-1717 (2006)
 [Documento de no patente 8] Synthesis, 1, 47 (2005)

20 Sumario de la invención

[Problemas que resuelve la invención]

25 Los presentes inventores se refieren a un nuevo agente antiplaquetario y a un nuevo compuesto que constituye un ingrediente activo del mismo.

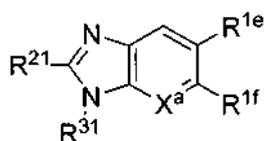
[Método para solucionar el problema]

30 Los inventores de la presente invención ha realizado un estudio exhaustivo para solucionar el problema mencionado anteriormente, y han descubierto que el derivado heterocíclico especificado puede solucionar el problema, dando como resultado de ese modo la conclusión de la presente invención.

35 La presente invención se refiere al siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un uso del mismo.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones.

(1) Un compuesto representado por la fórmula IIa:



40 donde

45 X^a es N, o CH,

R^{1e} es un alquilo opcionalmente sustituido con un arilo o un halógeno; un alcoxi opcionalmente sustituido con un arilo, un halógeno o un cicloalquilo; un alquiltio opcionalmente sustituido con un arilo, un halógeno o un cicloalquilo; un alquenilo; ciano; un cicloalquilo; un halógeno; o un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

R^{1f} es hidrógeno, un alquilo, un alcoxi, hidroxilo, ciano o un halógeno,

50 R²¹ es un heteroarilo opcionalmente sustituido,

55 R³¹ es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R²¹ son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un alquiltio opcionalmente sustituido; un alquenilo; un halógeno; ciano; un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; hidroxilo; un alcanóilo; un cicloalquilcarbonilo; un arilcarbonilo; nitro; un grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido; un arilo; o un heteroarilo, donde los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y alquiltio opcionalmente sustituido en R²¹ son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre: un alcoxi; un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y

donde los sustituyentes en el grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido se seleccionan entre: un alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o un alcoxi; un alcoxi; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y oxo; y

donde los sustituyentes del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un alquiltio opcionalmente sustituido; un cicloalquilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un heteromonociclo alifático; o un halógeno, donde

los sustituyentes de alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y alquiltio opcionalmente sustituido en R^{31} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre: un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) El compuesto de acuerdo con (1) donde R^{1e} es un alquilo sustituido con un halógeno o un alcoxi sustituido con un halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3) El compuesto de acuerdo con (1) donde R^{1e} es trifluorometilo o trifluorometoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1)-(3) donde R^{1f} es hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1)-(4) donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un halógeno; ciano; un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; hidroxilo; nitro; y un grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido, donde

los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y alquiltio opcionalmente sustituido en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre: un alcoxi; un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y donde los sustituyentes en el grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido se seleccionan entre: un alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o un alcoxi; un alcoxi; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El compuesto de acuerdo con (5) donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, ciano, un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, o nitro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El compuesto de acuerdo con (5) donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un halógeno, y ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1)-(7), donde los sustituyentes del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1)-(8) donde X^a es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1)-(9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

(11) Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de apoplejía isquémica, síndrome coronario agudo, disfunción microvascular, enfermedad arterial periférica, arteriosclerosis obliterante, enfermedad cardíaca isquémica, microangiopatía trombótica, o angina inestable o estable.

En lo sucesivo se explican los grupos representados por cada término y cada símbolo que se usan en el presente documento. Alquilo de "alquilo" y "alquiltio" se muestra a modo de ejemplo mediante alquilos lineales o ramificados C_{1-6} , preferentemente C_{1-4} , en particular, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, pentilo o hexilo.

El "alcoxi" se muestra a modo de ejemplo mediante un alcoxi lineal o ramificado C_{1-6} , preferentemente C_{1-4} , en particular, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi o hexiloxi,

El "halógeno" se muestra a modo de ejemplo mediante flúor, cloro, bromo o yodo.

El "alcanoilo" se muestra a modo de ejemplo mediante un alcanoilo lineal o ramificado C_{1-6} , preferentemente C_{1-4} , en particular, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo o hexanoilo.

El "alquenilo" se muestra a modo de ejemplo mediante un alquenilo lineal o ramificado C_{2-6} , preferentemente C_{2-4} , en particular, vinilo, alilo, 1-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo o 3-hexenilo.

Cicloalquilo en "cicloalquilo" y "cicloalquilcarbonilo" se muestra a modo de ejemplo mediante un cicloalquilo C_{3-8} , preferentemente C_{3-6} , en particular ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

Arilo en "arilo", "ariloxi" y "arilcarbonilo" se muestra a modo de ejemplo mediante un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico C₆₋₁₄, preferentemente arilo monocíclico o bicíclico C₆₋₁₀. En particular, se muestra a modo de ejemplo mediante fenilo, naftilo, fenantrilo o antrilo.

5 El "grupo heterocíclico" se muestra a modo de ejemplo mediante un grupo heterocíclico alifático y un heteroarilo que contiene por ejemplo, 1-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, en el que opcionalmente, una parte o la totalidad de los 3-12 miembros puede estar, en su conjunto, saturada.

10 El "grupo heterocíclico alifático" se muestra a modo de ejemplo mediante un grupo heteromonocíclico alifático o un grupo heterobicíclico alifático.

15 El "grupo heteromonocíclico alifático" se muestra a modo de ejemplo mediante un grupo heterocíclico alifático que contiene 1-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, en el que en su conjunto, una parte o la totalidad de los 3-12 miembros, preferentemente 4-7 miembros, está saturada.

20 El "grupo heterobicíclico" se muestra a modo de ejemplo mediante un grupo heterobicíclico que contiene 1-4 heteroátomo o heteroátomos seleccionados entre, por ejemplo, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, en los que en su conjunto, una parte o la totalidad de los 7-12 miembros está saturada.

25 El "heteroarilo" es un grupo cíclico aromático de 5 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo (nitrógeno, oxígeno o azufre, etc.) y carbono, e incluye un grupo monocíclico de 5 a 6 miembros, un grupo bicíclico de 8 a 10 miembros formado por condensación de anillos heteroaromáticos monocíclicos iguales o diferentes, y un grupo bicíclico de 8 a 10 miembros formado por condensación de un anillo heteroaromático monocíclico y benceno.

En lo sucesivo se explican realizaciones preferentes.

30 R^{1e} es, preferentemente igual o diferente, y es un alquilo sustituido con un halógeno, un alcoxi opcionalmente sustituido con un halógeno o un cicloalquilo, un alquiltio opcionalmente sustituido con un halógeno o un cicloalquilo, un alquenilo, un cicloalquilo, un halógeno, ciano, hidroxilo, y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, etc. En particular, algunos ejemplos específicos son difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilmetoxi, vinilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciclopropilo, etilo y ciano.

35 R^{1e} se muestra además preferentemente a modo de ejemplo mediante un alquilo sustituido con un halógeno, y un alcoxi sustituido con un halógeno, en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1-trifluorometiletoxí, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluorometilo, y trifluorometilo. Entre ellos, se enumeran trifluorometilo y trifluorometoxi como ejemplos específicamente preferentes.

40 R^{1f} se selecciona preferentemente entre hidrógeno, metilo, metoxi, hidroxilo, ciano, y un átomo de cloro, y de forma particularmente preferente entre hidrógeno.

45 El "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R²¹ se muestra a modo de ejemplo mediante, preferentemente, un heteroarilo de 5 a 6 miembros y, de forma particularmente preferente, un heteroarilo de 6 miembros. En particular se enumeran pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, triazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo, piridilo, quinolilo, preferentemente, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo y piridilo, y de forma particularmente preferente, piridilo y pirazinilo.

50 Los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R²¹ son iguales o diferentes, y se muestran a modo de ejemplo mediante, preferentemente, un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un alquiltio opcionalmente sustituido; un alquenilo; un halógeno; ciano; un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; hidroxilo; nitro; y un grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido, y más preferentemente, un alquilo, un alcoxi, un halógeno, ciano, carbamoilo y nitro, y de forma particularmente preferente, ciano y un halógeno. En particular, son iguales o diferentes, y son metilo, etilo, vinilo, propenilo, metoxi, metiltio, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, oxopirrolidinilo, metoximetilpirrolidinilo, morfolilo, piperidinilo, metilpiperazinilo, metoxiazetidilo, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, nitro y carbamoilo. Estos sustituyentes puede ser uno o una pluralidad (por ejemplo, 1-3), e iguales o diferentes.

60 Cuando el "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R²¹ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, los sustituyentes del mismo son preferentemente iguales o diferentes, y son un alquilo, un alcoxi, un halógeno, ciano, un carbamoilo y nitro, y de forma particularmente preferente, flúor y ciano. Estos sustituyentes pueden ser 1 o una pluralidad (por ejemplo, 1-3), e iguales o diferentes.

65 Cuando el "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R²¹ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, sus

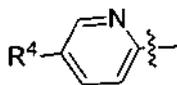
sustituyentes son iguales o diferentes y se muestran a modo de ejemplo preferentemente mediante un alquilo.

Los sustituyentes del "alquilo opcionalmente sustituido", "alcoxi opcionalmente sustituido" y "alquiltio opcionalmente sustituido" en los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son, por ejemplo, un alcoxi; un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, y preferentemente, un alcoxi; un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos. Estos sustituyentes pueden ser 1 o una pluralidad (por ejemplo, 1-3), e iguales o diferentes.

Los sustituyentes en el "grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido", que es un sustituyente del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} , se muestran a modo de ejemplo mediante, un alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o un alcoxi; un alcoxi; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y oxo.

El "grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido" como sustituyente del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} se muestra a modo de ejemplo mediante, en particular, pirrolidilo, morfolinilo, piperidilo o piperazilo.

Un ejemplo preferente de R^{21} es un grupo representado por la fórmula:



donde R^4 es un alquilo, un alcoxi, un halógeno, ciano, un carbamoilo o nitro.

R^4 es, de forma particularmente preferente, flúor o ciano.

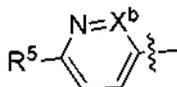
El heteroarilo del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} se muestra a modo de ejemplo, en particular, mediante piridilo, pirazinilo, pirimidilo y piridazinilo, y preferentemente, mediante piridilo, pirazinilo y piridazinilo, y especialmente, mediante piridilo y piridazinilo.

Los sustituyentes del "alquilo opcionalmente sustituido", "alcoxi opcionalmente sustituido" y "alquiltio opcionalmente sustituido" que son sustituyentes del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} se muestran a modo de ejemplo, mediante un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, y estos sustituyentes pueden ser 1 o una pluralidad (por ejemplo, 1-3), e iguales o diferentes.

Los sustituyentes del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} se muestran a modo de ejemplo, preferentemente, mediante un alquilo; un alcoxi; un alquiltio; un cicloalquilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un heteromonociclo alifático; y un halógeno, en particular preferentemente, mediante un alquilo; un alcoxi; un halógeno; y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos. En particular se enumeran metilo, etilo, metoxi, etoxi, metiltio, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, ciclopropilo, un átomo de flúor, y un átomo de cloro, y preferentemente, metilo, etilo, metoxi, metilamino, y dimetilamino. Estos sustituyentes pueden ser 1 o una pluralidad (por ejemplo, 1-3), y puede ser iguales o diferentes.

Una posición de sustitución de los sustituyentes del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} es, preferentemente, en posición para frente a un anillo de bencimidazol o un anillo de imidazopiridina.

Un ejemplo preferente de R^{31} es un grupo representado por la fórmula:



donde X^b es N o CH, y R^5 es un alquilo; un alcoxi; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y un halógeno.

Algunos ejemplos de los compuestos representados por la fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son los compuestos enumerados en los Ejemplos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y se seleccionan preferentemente entre

- 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 1);
- 2-(6-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 2);

- 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol (Ejemplo 3);
 2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 4);
 N-metil-5-[2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]piridin-2-amina (Ejemplo 5);
 N,N-dimetil-5-[2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]piridin-2-amina (Ejemplo 6);
 5 6-[1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]nicotinonitrilo (Ejemplo 7);
 5-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazina-2-carbonitrilo (Ejemplo 8);
 2-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 9);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1H-pirrol-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 10);
 2-(1H-imidazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 11);
 10 1,2-dipiridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 12);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 13);
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 14);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 15);
 5-etil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol (Ejemplo 17);
 15 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 20);
 2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 21);
 1,2-bis(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 24);
 5-ciclopropil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol (Ejemplo 27);
 5-(ciclopropilmetoxi)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol (Ejemplo 31);
 20 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 35);
 2-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 36);
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol (Ejemplo 40);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 52);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(5-nitropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 53);
 25 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 54);
 6-cloro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 55);
 2-(5-etilpiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 56);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-metilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 58);
 2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 62);
 30 1-[6-(metiltio)piridazin-3-il]-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 67);
 2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol (Ejemplo 71);
 2-(5-metilisoxazol-3-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 72);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 73);
 2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 75);
 2-[1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]nicotinonitrilo (Ejemplo 81);
 35 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 88);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 89);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(5-metilpirazina-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 90);
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol (Ejemplo 94);
 40 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1,3-oxazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 107);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 108);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 109);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 110);
 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 118);
 45 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 122);
 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-propoxi-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 173);
 6-isobutoxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 174);
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 175);
 50 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 176);
 2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 177);
 6-(difluorometoxi-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Ejemplo 178);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Como sales de dichos compuestos representados por la fórmula II, se pueden usar sales de aductos de ácido o aductos de base. La clase de las sales no se limita de forma específica siempre que las sales sean fisiológicamente aceptables.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables se muestran a modo de ejemplo, cuando el compuesto tiene un grupo básico, mediante las sales de un ácido inorgánico tales como clorhidrato, sulfato, fosfato o bromhidrato, o sales de un ácido orgánico tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato o maleato. Cuando el compuesto tiene un grupo ácido, las sales de un metal alcalino tal como sodio o potasio, o las sales de un metal alcalinotérreo tal como calcio se muestran a modo de ejemplo cómo dichas sales.

65 Cuando los compuestos de fórmula II o las sales de los mismos incluyen compuestos ópticamente activos, se

pueden separar en un isómero óptico individual mediante el método habitual de resolución óptica. Alternativamente, los compuestos de fórmula II o las sales ópticamente activas de los mismos se pueden sintetizar utilizando un material de partida ópticamente puro o un compuesto que tiene una configuración estérica conocida.

5 Se pueden administrar a los pacientes uno o más de dos clases de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula II o la sal de los mismos como tales pero, preferentemente, se pueden administrar en forma de preparaciones bien conocidas por adición de ingredientes activos y aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables.

10 El compuesto de la presente invención se puede administrar a seres humanos o animales mediante rutas de administración apropiadas después de prepararlos en una forma de dosificación apropiada (polvos, inyecciones, comprimidos, cápsulas o preparaciones externas tópicas) junto con diluyentes habituales apropiados y otros aditivos, a través de rutas de administración apropiadas dependiendo de su forma de dosificación (por ejemplo, administración intravenosa, administración oral, administración cutánea o administración tópica).

15 Como aditivos farmacológica y farmacéuticamente aceptables, se pueden usar excipientes, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes lubricantes, agentes de revestimiento, pigmentos, diluyentes, bases y agentes de isotonicidad.

20 Algunos ejemplos de preparaciones apropiadas para administración oral son comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, líquidos o jarabes, y algunos ejemplos de preparaciones apropiadas para administración no oral son inyecciones, gotas o supositorios.

25 En las preparaciones apropiadas para la administración oral, se pueden usar aditivos tales como excipientes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes de revestimiento o bases. Y, cuando el compuesto de la presente invención se administra a pacientes de la diana terapéutica, se pueden usar conjuntamente otros ingredientes apropiados para tratar a los individuos diana y el compuesto de la presente invención.

30 La ruta de administración de la medicina de la presente invención no se limita de forma específica, pero se puede adoptar la ruta de la administración oral y no oral. La dosis se determina dependiendo de la edad del individuo, peso, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, método de administración, tiempo de excreción, combinación de medicinas, condiciones de la enfermedad bajo tratamiento en ese momento, y por consideración de estos y otros factores. Los compuestos de la presente invención o las formas de isómeros ópticos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen baja toxicidad y se pueden usar de forma segura. La dosis por día difiere dependiendo del estado y peso de los individuos, los tipos de compuesto, las rutas de administración, etc., y, por ejemplo, en el caso de administración no oral, se administran de forma deseable aproximadamente 0,1-1000 mg/hombre/día, preferentemente aproximadamente 500 mg/hombre/día por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o rectal, y en el caso de administración oral, se administran de forma deseable aproximadamente 0,1-1000 mg/hombre/día, preferentemente aproximadamente 500 mg/hombre/día.

40 [Efecto de la invención]

45 El compuesto de la presente invención tiene efecto depresivo sobre la agregación de plaquetas inducida por GPIIb y GPVI. Dado que la GPIIb y la GPVI trabajan selectivamente cuando se forma un trombo patológico inducido por ruptura de placa en una región de arteriosclerosis, no acentúan el riesgo de hemorragia y ejercen una potente acción antitrombótica.

50 El compuesto de la presente invención es potente en la actividad inhibidora de la agregación de plaquetas inducida por ristocetina a través de GPIIb o por colágeno a través de GPVI, en comparación con la actividad inhibidora de la agregación de plaquetas causada por ADP. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede usar como agente antiplaquetario que no acentúa el riesgo de hemorragia.

55 El compuesto de la presente invención es potente en la actividad inhibidora de la agregación de plaquetas inducida por ristocetina a través de GPIIb o por colágeno a través de GPVI, en comparación con la actividad inhibidora de la agregación de plaquetas causada por ADP. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede usar como un agente antiplaquetario que se espera que tenga una alta acción inhibidora de la agregación de plaquetas en condiciones de alta velocidad de flujo sanguíneo en la región de angiostenosis con arteriosclerosis, etc. (en el momento de la formación del trombo patológico: "estado de alta tensión de cizalladura"), en comparación con las condiciones de baja velocidad de flujo sanguíneo en la región herida (en el momento de la formación de hemostasis: "estado de baja tensión de cizalladura").

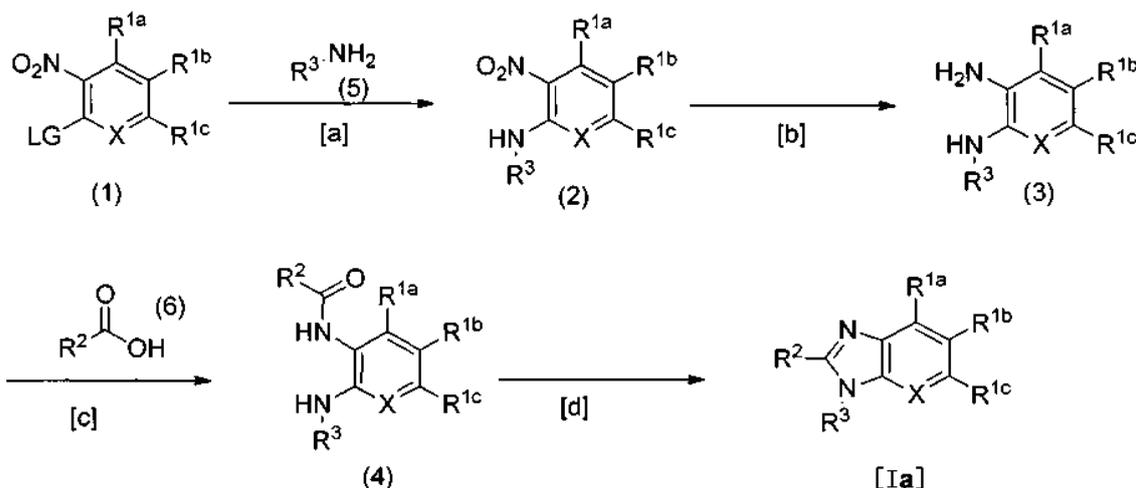
60 El compuesto de la presente invención tiene función antiplaquetaria, y mediante la función, el compuesto puede ser una medicina para su uso en la prevención, reducción y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con la función, por ejemplo, apoplejía isquémica, síndrome coronario agudo, disfunción microvascular, enfermedad arterial periférica, arteriosclerosis obliterante, enfermedad cardíaca isquémica, microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico), y angina inestable o estable.

Descripción de realizaciones

Los compuestos de fórmulas Ia-le y los compuestos intermedios sintéticos de los mismos se pueden producir mediante los siguientes métodos. Los compuestos de fórmulas IIa-IIe también se pueden de producir de forma similar a los compuestos de fórmulas Ia-le.

A menos que se indique otra cosa en los métodos de producción, ejemplos, y ejemplos comparativos, los siguientes símbolos indican los siguientes significados:

- 10 APCI: ionización química a presión atmosférica
 Ac: acetilo
 Boc: t-butoxicarbonilo
 Bu: butilo
 DEPC: cianofosforato de dietilo
 15 DMAC: dimetilacetamida
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 EDCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 ESI: ionización por electronebulización
 20 Et: etilo
 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',-tetrametiluronio
 HOBu: 1-hidroxidibenzotriazol
 Me: metilo
 SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetilo
 25 THF: tetrahidrofurano
 TMS: trimetilsililo
 X es N, o CR^{1d},
 X^{b1}-X^{b5} son iguales o diferentes, y son nitrógeno o carbono;
 R^{1a}-R^{1d} son iguales o diferentes, y son hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un alquiltio opcionalmente sustituido, un alqueno, un cicloalquilo, un halógeno, ciano, hidroxilo, o un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos;
 30 R² es un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;
 R³ es un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

Método de Producción 1

35 donde, LG significa un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno, y los demás símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

40 [Etapa a]

Se puede producir un compuesto (2) haciendo reaccionar los compuestos (1) y (5), en presencia o ausencia de catalizador, en disolventes apropiados o sin disolvente.

En ausencia de catalizador, la reacción transcurre de forma adecuada en presencia o ausencia de una base. Como base, se pueden usar de forma adecuada sales de metal alcalino tales como carbonato potásico, o bases orgánicas tales como trietilamina o diisopropiletilamina. La presente reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de, especialmente, 0 °C-150 °C. Como disolventes, se puede usar ningún disolvente o cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada DMF, DMAC o DMSO. En presencia de catalizadores, se pueden usar de forma adecuada los catalizadores y procesos que se describen en "Angewandte Chem. Int. Ed.", 34, 6338(2008), Angewandte Chem. Int. Ed., 48, 6954(2009)", etc.

[Etapa b]

El compuesto (3) se puede producir por reducción de un grupo nitro en el compuesto (2) de una forma habitual (procesos de hidrogenación que usan catalizadores de Pd y procesos de reducción que usan catalizadores metálicos tales como cinc o hierro). Y también se puede usar de forma adecuada el proceso que usa monohidrato de hidrazida y cloruro de hierro (III) que se describe en "Tetrahedron Letter, 36, 2411(1995)". Como disolvente, se puede aplicar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y se puede enumerar un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o isopropanol. Se puede añadir carbón activo a la presente reacción, y transcurre de forma adecuada una temperatura de reacción de 60 °C-100 °C.

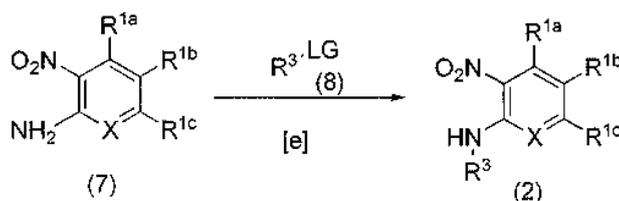
[Etapa c]

El compuesto (4) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3), el ácido carboxílico (6) y un agente de amidación, en un disolvente apropiado, o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada de -20 °C a 100 °C, especialmente, de 0 °C a la temperatura ambiente. Como disolvente, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción y, por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada cloruro de metileno, cloroformo, THF, DMF o DMAC. Como agente de amidación, se puede enumerar una combinación de EDCI, HOBt y trietilamina, o una combinación de HATU o DEPC y trietilamina o diisopropiletilamina.

[Etapa d]

El compuesto [1a] se puede producir por tratamiento del compuesto (4) con un ácido en un disolvente apropiado. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de 60 °C-150 °C. La presente reacción transcurre de forma adecuada, especialmente a 80 °C-120 °C. Como disolventes, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada ácido acético, tolueno, xileno o dioxano. Como ácidos, se pueden usar de forma adecuada ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido acético. Además, la reacción se puede acelerar por irradiación de microondas.

Método de Producción 2

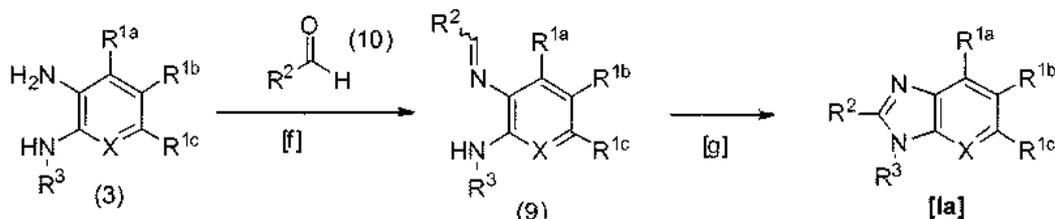


donde, LG es un grupo saliente, tal como un halógeno, y los demás símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.

[Etapa e]

El compuesto (2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (7) y el compuesto (8) en un disolvente apropiado, o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada por adición de una base apropiada, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como carbonato potásico, una sal de metal alcalinotérreo tal como carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina y piridina. Como disolvente, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada DMSO, DMF, y THF. Y además se puede usar de forma adecuada la reacción de N-arilación que usa un catalizador de metal de transición tales como paladio y cobre que se describe en "Angewandte Chem. Int. Ed.", 34, 6338(2008), o Angewandte Chem. Int. Ed., 48, 6954(2009)".

Método de Producción 3



donde, cada símbolo es igual que como se ha descrito anteriormente.

5 [Etapa f]

El compuesto (9) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3) con el aldehído (10) en un disolvente apropiado o sin disolvente. Como disolvente, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada dicloruro de metileno, tolueno y xileno. La presente reacción transcurre de forma adecuada a 60 °C-150 °C. Se pueden añadir ácidos apropiados a la presente reacción.

El compuesto (9) obtenido se puede usar en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

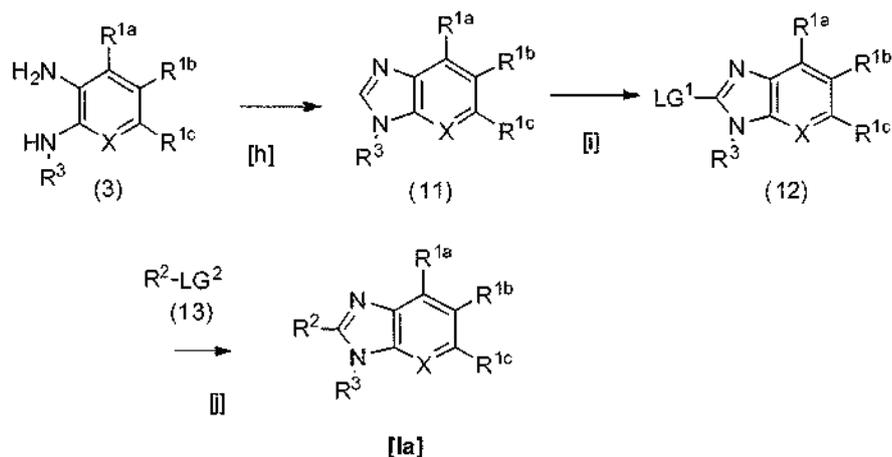
[Etapa g]

15 El compuesto [la] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (9) en un disolvente apropiado, en presencia conjunta de un ácido y un agente oxidante. Como ácidos se enumeran, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico, y como agentes oxidantes se enumeran, por ejemplo, hidrosulfito sódico (Na₂S₂O₄), yodo y peróxido de hidrógeno. Como disolventes, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada DMF, DMAC y un disolvente alcohólico tal como etanol. La presente reacción transcurre de forma adecuada a 60 °C-150 °C.

El presente método de producción se puede llevar a cabo sin aislar el compuesto intermedio partir del compuesto (3) como se describe en "Synthesis., 1, 47 (2005)".

25

Método de Producción 4



donde, LG¹ es un halógeno, LG² es, -B(OH)₂, -B(OR)₂, o -SnR₃, R es un alquilo, y cualquier otro símbolo es igual que los descritos anteriormente.

30

[Etapa h]

El compuesto (11) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (3) y ortoformiato de trialquilo en un disolvente apropiado, o sin disolvente. Como disolventes, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada dicloruro de metileno, tolueno, xileno y ácido acético. La presente reacción también transcurre de forma adecuada por adición de un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido

35

trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico. La presente reacción transcurre de forma adecuada a 0 °C-100 °C.

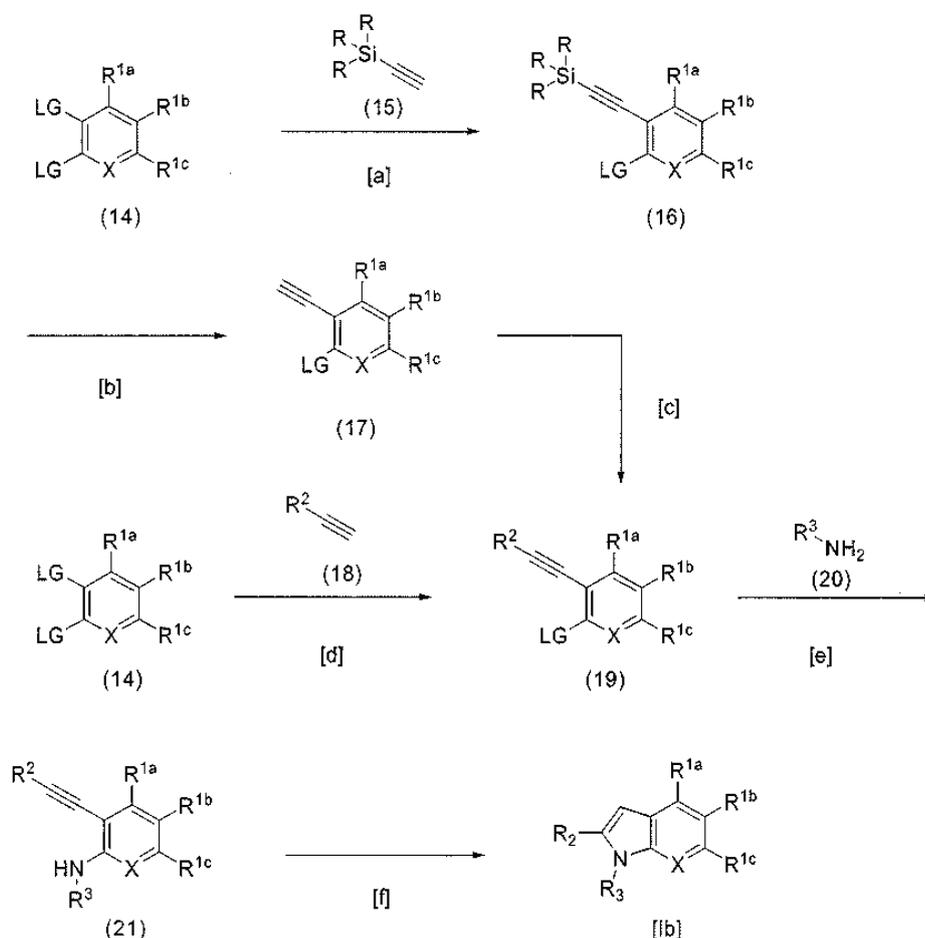
[Etapa i]

- 5 El compuesto (12) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (11) con un agente de halogenación en presencia o ausencia de una base, en un disolvente apropiado. Como base se enumera, por ejemplo, un reactivo organometálico tal como n-butil litio, y como reactivo de halogenación se enumeran, por ejemplo, tetrabromuro de carbono y N-bromosuccinimida. Cuando se usa la base en la presente reacción, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se puede usar de forma adecuada THF, hexano y tolueno. La reacción transcurre de forma adecuada a una temperatura de reacción de -78 °C a la temperatura ambiente. Y, en ausencia de base, se puede usar de forma adecuada un disolvente tal como dioxano, THF, DMF o tetracloruro de carbono. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de reacción de la temperatura ambiente a 150 °C.

[Etapa j]

- 15 El compuesto [1a] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (12) y el compuesto (13) en un disolvente apropiado, en presencia de un catalizador de Pd como se describe en "Journal of Organometallic Chemistry., 576, 147 (1999)". Como catalizador de Pd, se enumeran paladio de valencia cero tal como tetrakis-trifenilfosfinapaladio (0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y paladio divalente tal como ácido acético paladio (II) y cloro-bistrifenilfosfina paladio (II). También se puede añadir un ligando apropiado, y se enumeran 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexil-fosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, 2-diciclohexil-fosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, etc. Como disolventes, se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción y, en el caso de que LG² sea -SnR₃, se enumeran disolventes tales como tolueno, THF, dioxano y, en el caso de que LG² sea -B(OH)₂ o -B(OR)₂, se enumeran disolventes tales como tolueno, THF, dioxano, dimetoxietano o agua, o una solución mixta de los mismos. En el caso de que LG² sea -B(OH)₂ o -B(OR)₂, la reacción transcurre de forma adecuada por adición de una base, y se enumeran bases tales como carbonato sódico, fosfato potásico y t-butóxido sódico. La presente reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de reacción de 60 °C-160 °C.

Método de Producción 5



donde, R es un grupo alquilo tal como un grupo metilo o un grupo etilo, y cualquier otro símbolo es igual que como se ha descrito anteriormente, y los LG pueden ser iguales o diferentes.

Método de producción

5

[Etapa a]

El compuesto (16) se puede obtener mediante la reacción de SONOGASHIRA entre el compuesto (14) y el derivado de acetileno (15) usando un catalizador de paladio (0) y cobre. Como catalizador de paladio, se puede usar de forma adecuada tetrakis-trifenilfosfina paladio (0), dicloro ditrifenilfosfina paladio (0), etc. El disolvente no se limita siempre que no afecte a la reacción y, se pueden usar de forma apropiada THF, tolueno, benceno, trietilamina, dietilamina, o un disolvente mixto de los mismos. La presente reacción transcurre de forma adecuada por adición de una base apropiada, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o dietilamina. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de reacción de la temperatura ambiente a 120 °C. Es preferente que, entre dos LG en el compuesto (14), el LG que no esté conectado al carbono adyacente a X tenga mayor reactividad. El compuesto (16) también se pueden producir por conversión de un grupo hidroxilo opcionalmente protegido en el grupo saliente de una forma habitual, después de que se haya llevado a cabo la presente etapa usando el compuesto que tiene un grupo hidroxilo opcionalmente protegido como el LG que conecta al carbono adyacente a X.

20

[Etapa b]

El compuesto (17) se puede obtener a partir del compuesto (16) mediante la reacción de desililación que se describe en "Greene's Protecting Group in Organic Synthesis". Preferentemente se enumera el método de mezcla con fluoruro de tetrabutamonio, preferentemente en un disolvente apropiado. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de reacción de 0 °C a la temperatura ambiente.

25

[Etapas c y d]

El compuesto (19) se puede obtener mediante la reacción de SONOGASHIRA usando el compuesto (17) o el derivado de acetileno (18) y el catalizador de paladio (0) y cobre. Como catalizadores de paladio, son preferentes tetrakis-trifenilfosfina paladio (0), dicloruro de ditrifenilfosfina paladio (II), etc. La presente etapa transcurre en un disolvente, o sin disolvente, y el disolvente no se limita de forma especial, siempre que no afecte a la reacción. Por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada THF, tolueno, benceno, trietilamina, dietilamina, o un disolvente mixto de los mismos. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de reacción de la temperatura ambiente a 120 °C.

35

[Etapa e]

El compuesto (21) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (19) y la amina (20) en un disolvente apropiado o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada por adición de una base apropiada, por ejemplo, una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo tal como carbonato potásico y carbonato de cesio, o una base orgánica tal como trietilamina o piridina. Se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y se enumeran, por ejemplo, DMSO, DMF y THF. Más preferentemente, se puede usar de forma adecuada la reacción de N-arilación catalizada por un metal de transición tal como paladio o cobre como se describe en "Angewandte Chem. Int. Ed.", 34, 6338(2008)", o "Angewandte Chem. Int. Ed.", 48, 6954(2009)". El compuesto (21) obtenido también se pueden utilizar como tal en la siguiente etapa de reacción sin aislamiento.

45

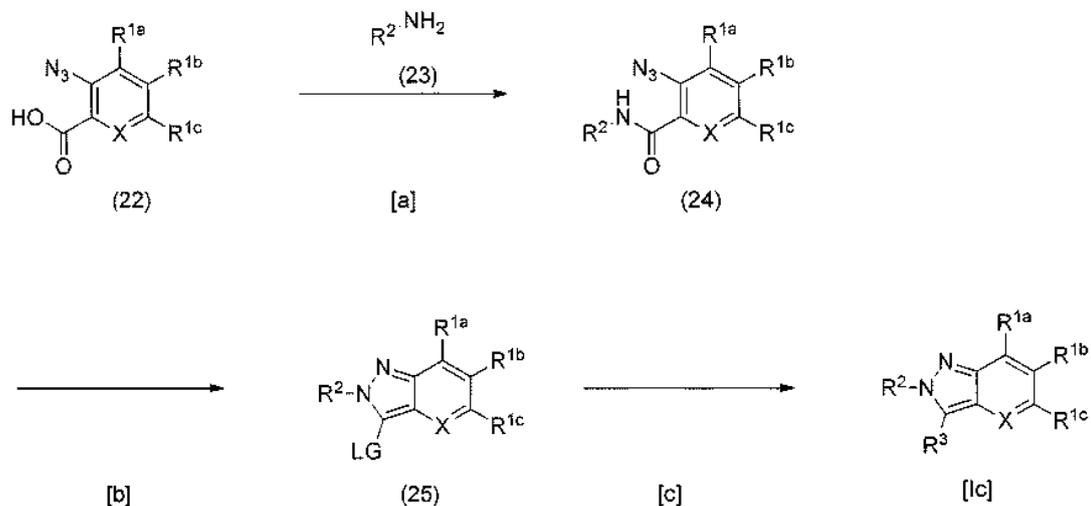
[Etapa f]

El compuesto (1b) se puede producir por adición de una base apropiada tal como t-butóxido potásico o hidruro potásico al compuesto (21) en un disolvente apropiado, o sin disolvente. Se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y se enumeran, por ejemplo, tolueno, DMF, THF, acetonitrilo y N-metilpirrolidona. También se puede usar de forma adecuada el método que usa paladio como se describe en "Tetrahedron Lett., 1988, 29, 1799", o el método que usa cobre como se describe en "J. Org. Chem., 1963, 28, 2163".

55

El compuesto (1b) también se puede producir en una reacción en un solo paso a partir del compuesto (14), el derivado de acetileno (18) y la amina (20) usando un método como se describe en "Org. Lett., 2005, 7, 439".

Método de Producción 6



donde, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 [Etapa a]

El compuesto (24) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (22), la amina (23) y un reactivo de amidación, en un disolvente apropiado, o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada de -20 °C a 100 °C, especialmente, de 0 °C a la temperatura ambiente. Se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y por ejemplo, se pueden usar de forma adecuada dicloruro de metileno, cloroformo, THF, DMF, DMAC, etc. Como reactivo de amidación, se puede enumerar una combinación de EDCl, HOBT y trietilamina, o una combinación de HATU o y trietilamina o diisopropiletilamina.

15 [Etapa b]

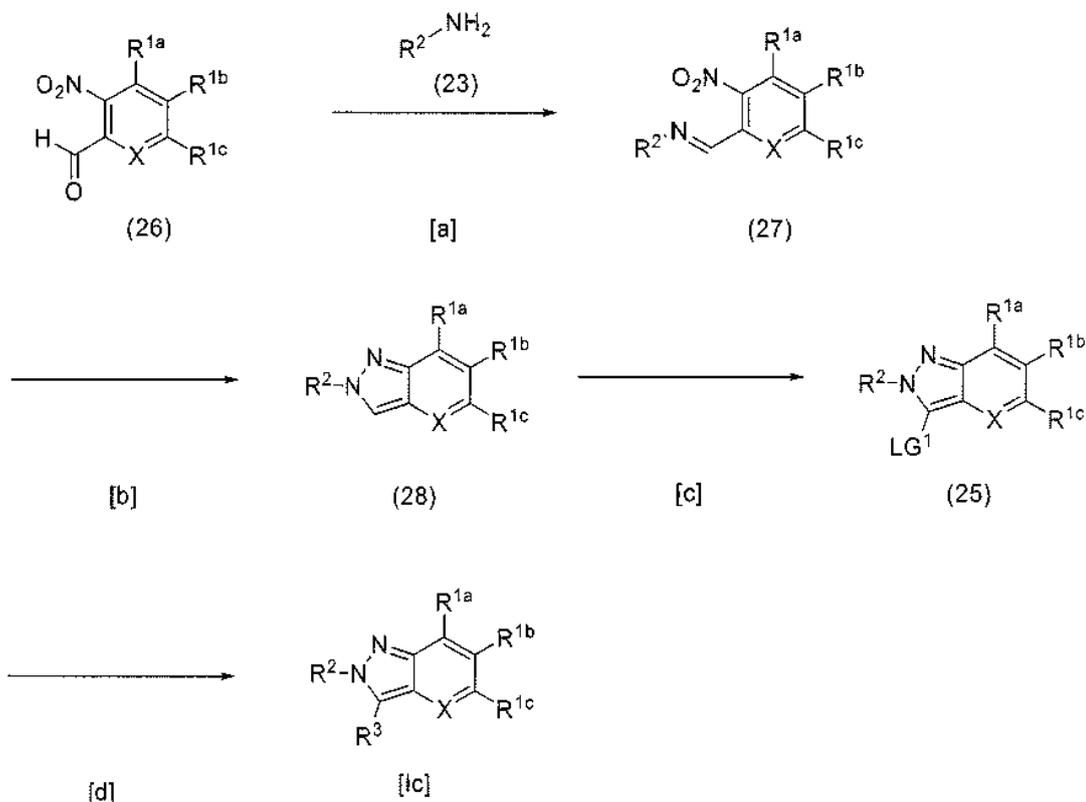
El compuesto (25) se puede producir por combinación del compuesto (24) con cloruro de tionilo, oxiclorigo de fósforo, pentacloruro de fósforo, etc. en un disolvente apropiado, o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada a 60 °C-150 °C.

20 [Etapa c]

El compuesto (1c) se puede producir mediante la reacción de acoplamiento cruzado del compuesto (25) con un compuesto orgánico de boro, un compuesto orgánico de cinc. Se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y se pueden usar de forma apropiada dioxano, 1,2-dimetoxietano, THF, DMF, tolueno, o una mezcla de los mismos. La reacción transcurre de forma adecuada a 60 °C-120 °C. Como metal, se puede usar un compuesto de paladio o níquel de valencia 0 o valencia 2 que se describe en "Palladium Reagent, Catalysts, Innovations in Organic synthesis (Nueva York: Wiley, 1995)", etc. en una cantidad catalítica o una cantidad estequiométrica. Además, se pueden usar de forma adecuada los ligandos que se describen en "Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1461". Además, la presente reacción se puede acelerar por irradiación de microondas.

30

Método de Producción 7



donde, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 [Etapa a]

El compuesto (27) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (26) y la amina (23) en un disolvente apropiado, o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada de la temperatura ambiente a 150 °C. Se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y se pueden usar de forma apropiada benceno, tolueno, xileno, o una mezcla de los mismos. En la presente reacción, se puede añadir un ácido apropiado, y el compuesto (27) obtenido se puede usar, tal como es, en la siguiente etapa de reacción sin aislamiento.

[Etapa b]

15 El compuesto (28) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (27) y fosfito de trietilo, en un disolvente apropiado, o sin disolvente. La presente reacción transcurre de forma adecuada, especialmente a 150 °C.

[Etapa c]

20 El compuesto (25) se puede obtener por mezcla del compuesto (28) con un reactivo de halogenación habitual (tal como, cloro, bromo, yodo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o una sal de halonio) en un disolvente, o sin disolvente. Por ejemplo, se puede usar de forma apropiada un disolvente tal como dicloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, dietil éter, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, DMF, o un disolvente mezcla de los mismos. Las temperaturas de reacción son preferentemente de 0 °C a 150 °C. A la presente reacción se puede añadir un ácido adecuado tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o un iniciador de radicales tal como 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) o peróxido de benzoilo.

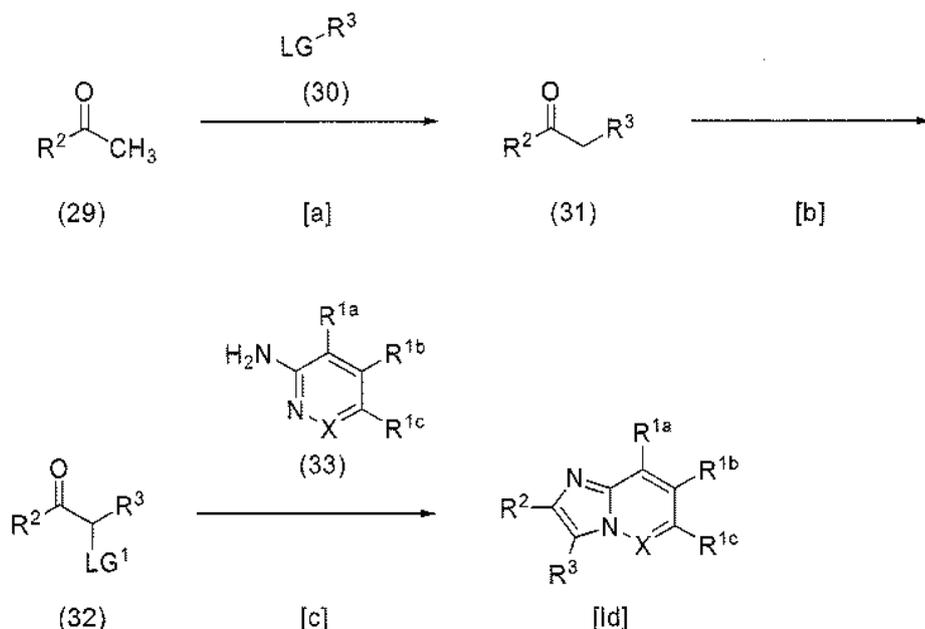
[Etapa d]

30 El compuesto (lc) se puede sintetizar mediante el uso de una reacción de acoplamiento cruzado del compuesto (25) con un compuesto orgánico de boro, un compuesto orgánico de cinc, un compuesto orgánico de silicio, un compuesto orgánico de estaño. Se puede usar cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y se pueden usar de forma apropiada dioxano, 1,2-dimetoxietano, THF, DMF, tolueno, o una mezcla de los mismos. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de reacción de 60 °C-120 °C. Como metal, se pueden usar los compuestos de paladio o níquel de valencia cero o valencia 2 que se describen en "Palladium Reagent, Catalysts,

35

Innovations in Organic synthesis (Nueva York: Wiley, 1995)", etc. en una cantidad catalítica o en una cantidad estequiométrica. Además, se pueden usar de forma adecuada ligandos tales como los que se describen en "Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1461". La presente reacción también se acelera por irradiación de microondas.

Método de Producción 8



5

donde, cada símbolo es igual que como se ha descrito anteriormente.

[Etapa a]

10

El compuesto (31) se puede obtener mediante la reacción de acoplamiento del compuesto (29) con el compuesto (30) usando un catalizador metálico (por ejemplo, "J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12557-12565", "J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7996-8002", etc.). No existe ninguna limitación en el disolvente, y se pueden usar de forma apropiada cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, dioxano, 1,2-dimetoxietano, THF, DMF, tolueno, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-150 °C. El compuesto (31) también se puede sintetizar usando la condensación de Claisen la reacción de Friedel-Crafts, etc.

15

[Etapa b]

20

El compuesto (32) también se puede obtener por mezcla del compuesto (31) con un reactivo de halogenación habitual (cloro, bromo, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida, una sal de halonio, etc.) en un disolvente o sin disolvente. El disolvente no se limita de forma específica a menos que afecte a la reacción y, por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada dicloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, dietil éter, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, DMF, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-120 °C. A la presente reacción, se puede añadir un ácido adecuado (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc.) o una base que no afecte a la reacción (hidruro sódico, trietilamina, diisopropilamina, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, un compuesto de organolitio, etc.).

25

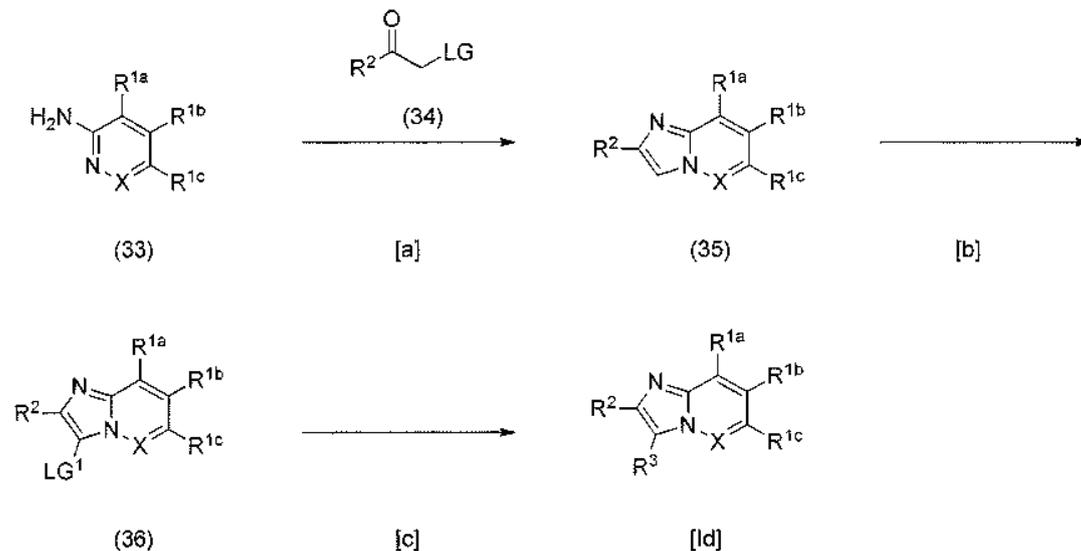
[Etapa c]

30

El compuesto (Id) se puede obtener por mezcla del compuesto (32) y el compuesto (33) en un disolvente o sin disolvente. El disolvente no se limita de forma específica siempre que no afecte a la reacción, y, por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada metanol, etanol, dicloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, THF, DMF, tolueno, piridina, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 50 °C-150 °C. A la presente reacción se puede añadir una base apropiada (hidruro sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, piridina, etc.).

35

Método de Producción 9



donde, cada símbolo es igual que como se ha descrito anteriormente.

5 [Etapa a]

El compuesto (35) se puede obtener por mezcla del compuesto (33) y el compuesto (34) en un disolvente o sin disolvente. El disolvente no se limita de forma específica siempre que no afecte a la reacción, y, por ejemplo, se pueden utilizar de forma apropiada metanol, etanol, dicloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, THF, DMF, tolueno, piridina, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-150 °C. A la presente reacción se puede añadir una base adecuada (carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, piridina, etc.).

15 [Etapa b]

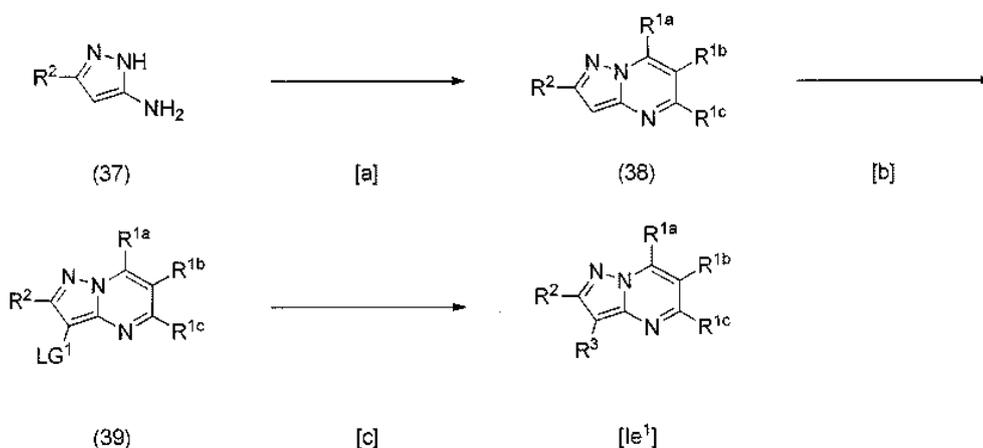
El compuesto (36) se puede obtener por mezcla del compuesto (35) y un reactivo de halogenación habitual (por ejemplo, cloro, bromo, yodo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o una sal de halonio), en un disolvente o sin disolvente. Por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada dicloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, dietil éter, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, DMF, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-150 °C. A la presente reacción se puede añadir un ácido adecuado tal como ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o un iniciador de radicales tal como 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) o peróxido de benzoilo.

25 [Etapa c]

El compuesto (ld) se puede sintetizar mediante la reacción de acoplamiento cruzado del compuesto (36) con un compuesto orgánico de boro, un compuesto orgánico de cinc, un compuesto orgánico de silicio, o un compuesto orgánico de estaño. El disolvente no se limita de forma específica siempre que no afecte a la reacción y, por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada dioxano, 1,2-dimetoxietano, THF, DMF, tolueno, o un disolvente mixto de los mismos. La reacción transcurre de forma adecuada a 60 °C-120 °C. Como metal, se pueden usar los compuestos de paladio o níquel de valencia cero o valencia 2 que se describen en "Palladium Reagent, Catalysts, Innovations in Organic synthesis (Nueva York: Wiley, 1995)", etc. en una cantidad catalítica o en una cantidad estequiométrica. Además, se pueden usar de forma adecuada ligandos tales como los que se describen en "Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1461". La presente reacción también se acelera mediante irradiación de microondas.

35

Método de Producción 10



donde, cada símbolo es igual que se ha descrito anteriormente.

5 [Etapa a]

El compuesto (38) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (37) y malondialdehído o la sal de binamidinio que se describe en "J. Org. Chem. 2000, 65, 4571-4574". El disolvente no se limita de forma específica siempre que no afecte a la reacción y, por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada dicloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, dietil éter, THF, 1,4-dioxano, DMF, tolueno, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-80 °C. A la presente reacción, se pueden añadir un ácido adecuado (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc.) y una base adecuada (metóxido sódico, t-butoxido potásico, trietilamina, etc.) siempre que no afecten a la reacción.

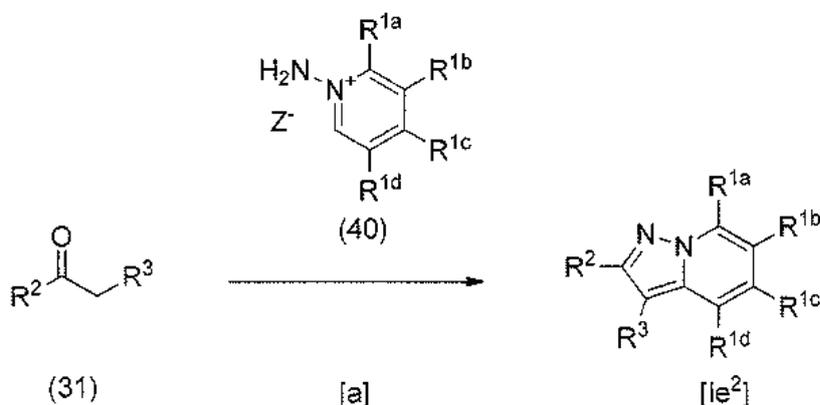
15 [Etapa b]

El compuesto (39) se puede obtener por mezcla del compuesto (38) con un reactivo de halogenación habitual (cloro, bromo, yodo, N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, o una sal de halonio), etc. en un disolvente o sin disolvente. Por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada dicloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, dietil éter, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, DMF, o un disolvente mixto de los mismos. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-150 °C. A la presente reacción se puede añadir un ácido adecuado tal como ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico, o un iniciador de radicales tal como 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) y peróxido de benzoilo.

25 [Etapa c]

El compuesto (Ie¹) se puede sintetizar mediante una reacción de acoplamiento cruzado del compuesto (39) con un compuesto orgánico de boro, un compuesto orgánico de cinc, un compuesto orgánico de silicio, un compuesto orgánico de estaño, etc. El disolvente no se limita de forma específica siempre que no afecte a la reacción, y, por ejemplo, se pueden usar de forma apropiada dioxano, 1,2-dimetoxietano, THF, DMF, tolueno, o un disolvente mixto de los mismos. La reacción transcurre de forma adecuada a temperaturas de 60 °C-120 °C. Como metal, se pueden usar los compuestos de paladio o níquel de valencia cero o valencia 2 que se describen en "Palladium Reagent, Catalysts, Innovations in Organic synthesis (Nueva York: Wiley, 1995)", etc. en una cantidad catalítica o en una cantidad estequiométrica. Además, se pueden usar de forma adecuada ligandos tales como los que se describen en "Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1461". La presente reacción también se acelera por irradiación de microondas.

Método de Producción 11



donde, Z⁻ representa un contraión tal como haluro, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

5

[Etapa a]

El compuesto (I^{e2}) se puede obtener por mezcla del compuesto (31) y el compuesto(40) en un disolvente o sin disolvente. El disolvente no se limita de forma específica siempre que no afecte a la reacción y, se pueden usar de forma apropiada metanol, etanol, etc. Son deseables temperaturas de reacción de 0 °C-150 °C. A la presente reacción se puede añadir una base adecuada (triethylamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, etc.).

10

Método de producción 12

Los grupos funcionales contenidos en los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos, o sus compuestos de partida se pueden convertir mediante los métodos habituales que se describen en "Comprehensive Organic Transformations: A guide to Functional Group Preparations, Fiesers' Reagents for Organic Synthesis", etc., por ejemplo, mediante los siguientes métodos.

(1) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos, o sus compuestos de partida tienen grupos funcionales (hidroxilo, amino, carboxi, etc.), la reacción se puede llevar a cabo mediante la protección de estos grupos funcionales con los grupos protectores habituales que se describen en "Greene's Protecting Group in Organic Synthesis", y a continuación, después de la reacción, el compuesto diana se puede obtener por retirada de dichos grupos protectores. En este caso, los grupos protectores para el grupo hidroxilo se muestran a modo de ejemplo mediante tetrahidropiraniolo, TMS y un arilo, los grupos protectores para el amino se muestran a modo de ejemplo mediante Boc o benciloxicarbonilo, los grupos protectores para carboxi se muestran a modo de ejemplo mediante un alquilo tal como metilo, etilo y bencilo, los grupos protectores para el grupo imidazolilo se muestran a modo de ejemplo mediante un grupo tritilo, y los sustituyentes para el grupo pirrolilo se muestran a modo de ejemplo mediante SEM.

(2) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un grupo funcional amino, en primer lugar el amino se protege opcionalmente y, a continuación, (i) se hace reaccionar con un halogenuro de alquilo en presencia de una base (hidruro sódico, triethylamina, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), o (ii) el alcohol se trata mediante la reacción de MITSUNOBU usando un azodicarboxilato de alquilo y trifenilfosfina, y a continuación opcionalmente mediante desprotección, se puede obtener el compuesto que tiene el amino opcionalmente mono o disustituido con alquilos.

(3) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen hidroxilo, (i) el hidroxilo se hace reaccionar con un haluro de alquilo en presencia de una base (hidruro sódico, triethylamina, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), o (ii) el alcohol se trata mediante la reacción de MITSUNOBU usando un azodicarboxilato de alquilo y trifenilfosfina y, a continuación, se pueden obtener los compuestos que tienen un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un alquilo.

(4) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen amino, se pueden convertir en los compuestos que tienen un grupo amida correspondiente por conversión del amino en la correspondiente amida usando un haluro de acilo.

(5) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un doble enlace, se pueden convertir en los compuestos que tienen el enlace individual correspondiente mediante una reducción catalítica del doble enlace usando un catalizador de metal de transición (platino, paladio, rodio, rutenio, níquel, etc.).

(6) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos

de partida tienen un grupo éster, se pueden convertir en los compuestos con carboxi correspondientes por hidrólisis del grupo éster con un álcali (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.).

(7) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un carbamoilo, se pueden obtener los correspondientes compuestos de nitrilo haciendo reaccionar el carbamoilo con anhídrido de ácido trifluoroacético.

(8) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen hidroxilo, el grupo hidroxilo se puede convertir en el correspondiente halógeno por tratamiento con un agente de halogenación. Y, cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un halógeno, se pueden obtener los compuestos correspondientes que tienen un alcoxi por conversión del halógeno en el correspondiente alcoxi por tratamiento con alcohol.

(9) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen éster, se pueden convertir en los correspondientes compuestos con hidroxilo por reducción del éster usando un agente reductor (un agente reductor metálico tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, borohidruro de litio, y diborano).

(10) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen hidroxilo, se pueden convertir en los compuestos que tienen aldehído, cetona o carboxi por oxidación de los mismos con un agente oxidante.

(11) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen carbonilo o aldehído, se pueden convertir en los compuestos que tienen un aminometilo opcionalmente mono o disustituido llevando a cabo la reacción de aminación reductora en presencia de un compuesto de amina y un agente reductor (borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, etc.).

(12) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen aldehído, se pueden convertir en los compuestos que tienen la correspondiente oxima haciendo reaccionar los mismos con hidroxilamina u O-alquilhidroxilamina en alcohol (metanol, etanol, etc.), en presencia de una base (bicarbonato sódico, etc.).

(13) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un halógeno, se pueden convertir en los compuestos que tienen un grupo ciano correspondiente por tratamiento de los mismos con un agente de cianación.

(14) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un halógeno, se pueden convertir en los compuestos que tienen hidroxilo, amino, un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un alquilo, un alqueno o un grupo arilo mediante una reacción que usa un catalizador de metal de transición tal como Pd. El halógeno se puede convertir en hidroxilo mediante un método similar, por ejemplo, al que se describe en "J. Am. Chem. Soc., 128, 10694(2006)", en un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos mediante el método similar al que se describe en "Tetrahedron, 58, 2041(2002)", en un grupo alqueno mediante un método similar al que se describe en "J. Org. Chem., 71, 9681(2006)", y en un grupo arilo mediante un método similar al que se describe en "Journal of Organometallic Chemistry., 576, 147(1999)".

(15) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un grupo ciano, se pueden convertir en los compuestos que tienen un grupo aldehído mediante el uso de un agente reductor (hidruro de diisobutilaluminio, etc.).

(16) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un grupo vinilo, se pueden convertir en los compuestos que tienen un grupo formilo mediante oxidación con ozono u oxidación con osmio y sucesivamente mediante oxidación con ácido yódico.

(17) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen 2-halogenopiridina, 2-halogenopirazina, 2-halogenopiridazina o 2-halogenopirimidina, se pueden convertir en los compuestos que tienen un alcoxi, un alquilo, amino o un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, ciano o un grupo fluoro haciendo reaccionar los mismos con un nucleófilo.

(18) Cuando los compuestos de la presente invención, sus compuestos intermedios sintéticos o sus compuestos de partida tienen un grupo hidroxilo fenólico, se pueden obtener los compuestos que tienen difluoroalcoxi haciendo reaccionar los mismos con clorodifluorometano o ácido clorodifluoroacético sódico, y además se pueden obtener los compuestos que tienen un grupo trifluorometoxi mediante el uso de los métodos que se describen en "Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 471-484" y "J. Org. Chem., 1979, 44, 2907".

Los compuestos de la presente invención y cada uno de sus compuestos intermedios sintéticos obtenidos de ese modo se pueden purificar usando los procesos químicos habituales tales como extracción, cristalización, recristalización, y diversas cromatografías.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos mediante el uso de métodos habituales, y estas sales se pueden purificar mediante procedimientos químicos habituales tales como recristalización.

Los compuestos de la presente invención incluyen una mezcla de estereoisómeros, o una forma pura o sustancialmente pura de cada estereoisómero. Por ejemplo, cuando los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros asimétricos en cualquiera de los carbonos, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un enantiómero o un diastereómero, o una mezcla de los mismos. Los compuestos de la presente

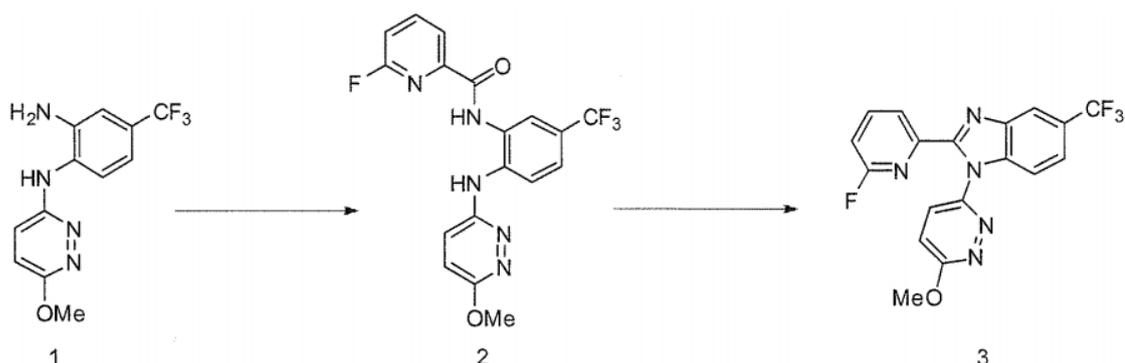
invención incluyen sus isómeros, o las mezclas de los mismos. Y, cuando los compuestos de la presente invención incluyen un doble enlace, pueden existir estereoisómeros (isómeros cis y trans), y cuando los compuestos de la presente invención incluyen un enlace insaturado tal como un carbonilo, pueden existir tautómeros.

5 Ejemplos

La presente invención se explica adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, pero el alcance de la presente invención no queda limitado por estos Ejemplos.

10 Ejemplo 1

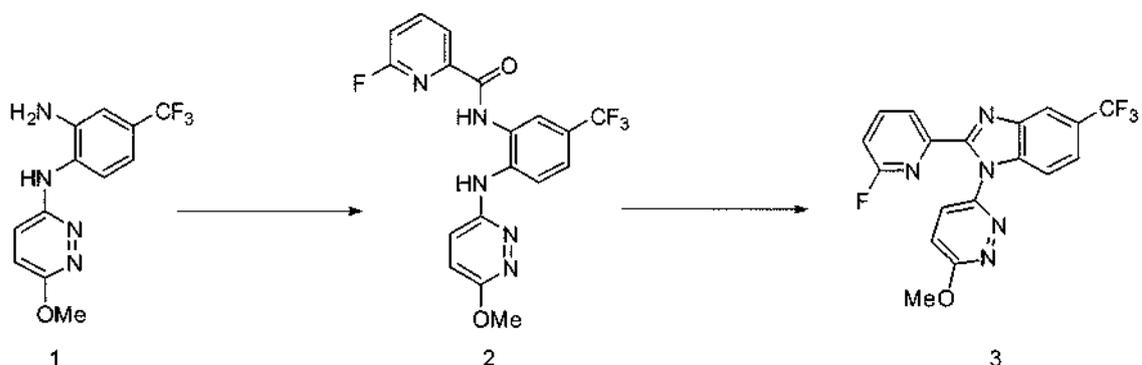
1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol



15 A una solución en piridina (27,5 ml) del compuesto 1 (2,75 g) (el mismo compuesto que el que se describe en el Ejemplo de Referencia 2) se añadió clorhidrato de cloruro de ácido picolínico (4,67 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de que se concentrara la mezcla de reacción, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar un compuesto en bruto 2 (4,08 g). El
20 compuesto 2 (4,08 g) en bruto obtenido se diluyó en ácido acético (40 ml), y la solución se agitó a 80 °C durante 20 h. La solución se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, a continuación después de concentrarse, se añadió cloroformo al concentrado, y la solución resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró, y a continuación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al residuo obtenido se añadió una solución de acetato de etilo/n-heptano (1:5), y el depósito resultante se obtuvo por filtración. Al producto bruto obtenido se añadió acetato de etilo, y el depósito resultante se filtró para producir el compuesto 3 (1,65 g). EM m/z 372 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 2

30 2-(6-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol

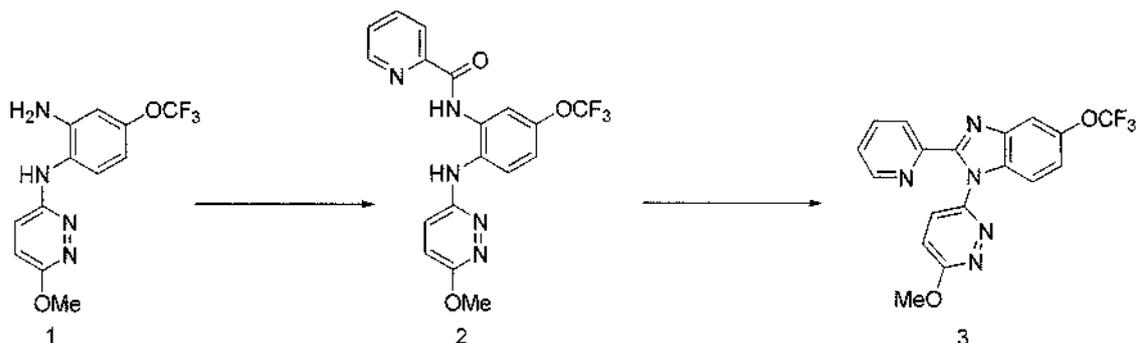


35 El compuesto 1 (el mismo compuesto que el que se describe en el Ejemplo de Referencia 2) (300 mg) se disolvió en dicloruro de metileno (5,3 ml), y a esto se añadieron ácido 6-fluoro-2-piridina carboxílico (156 mg), EDCI-HCl (304 mg) y HOBt-H₂O (267 mg). Después de agitar la solución todo el día y toda la noche, se añadieron a esto agua y carbonato potásico, y se filtraron los materiales insolubles. La fase orgánica se lavó con agua, seguido de evaporación del disolvente al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (289 mg). EM m/z 408 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (100 mg) se disolvió en un disolvente mixto de xileno/ácido acético (4:1, 2 ml), y se calentó a 170 °C por irradiación de microondas. Después de que la solución de reacción se agitara durante 1 h y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (78,9 mg). EM m/z 390 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 3

1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol

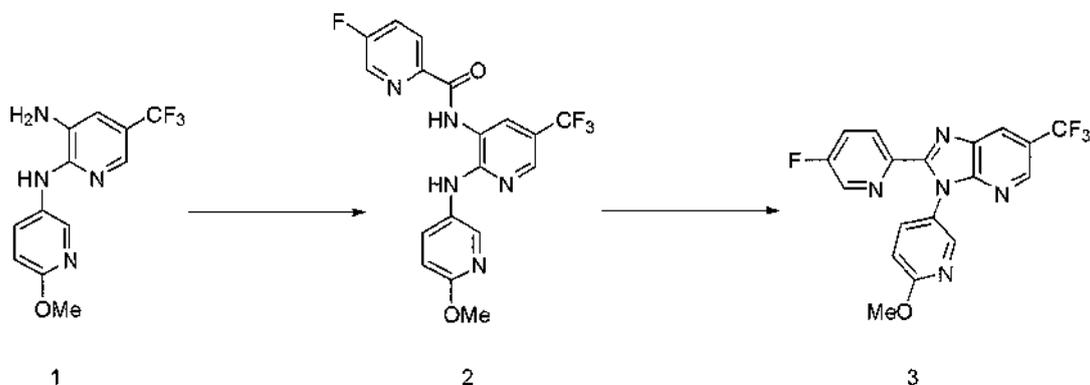


El compuesto 1 (el mismo compuesto que el que se describe en el Ejemplo de Referencia 3) (0,82 g) se disolvió en DMF (15 ml), y a la solución se añadieron ácido picolínico (505 mg), HATU (2,08 g) y diisopropiletilamina (951 µl). Después de agitar la solución todo el día y toda la noche, se añadió agua a esto, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (o solución salina saturada), y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de filtración y evaporación, el residuo evaporado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar un compuesto en bruto 2. Al compuesto en bruto 2 se añadió acetato de etilo/n-hexano (1/2), y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto 2 (0,11 g). EM m/z 406 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (14,0 mg) se disolvió en ácido acético (1 ml), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 2 días y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo evaporado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (15,0 mg). EM m/z 388 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 4

2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Se suspendió ácido 5-fluoro-2-piridinacarboxílico (169 mg) en dicloruro de metileno (3 ml), y a eso se añadieron cloruro de oxalilo (131 µl) y DMF (5 µl) a 0 °C. Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 2 h, el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo evaporado se añadió acetato de etilo (3 ml), y a eso se añadieron a 0 °C una solución en acetato de etilo (3 ml) del compuesto 1 (la misma que el compuesto del Ejemplo de Referencia 4) (284 mg) y una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico (3 ml). Después de que la solución se agitara a

temperatura ambiente durante 2 h, la fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada con cloruro sódico (o solución salina) y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la solución se filtrara y concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (356 mg). EM m/z 408 [M+H]⁺, APCI(+).

5 La solución en ácido acético (6 ml) del compuesto 2 (0,55 g) se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo evaporado se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico. Después de que la fase orgánica se filtrara y evaporara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (0,39 g). EM m/z 390 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 5

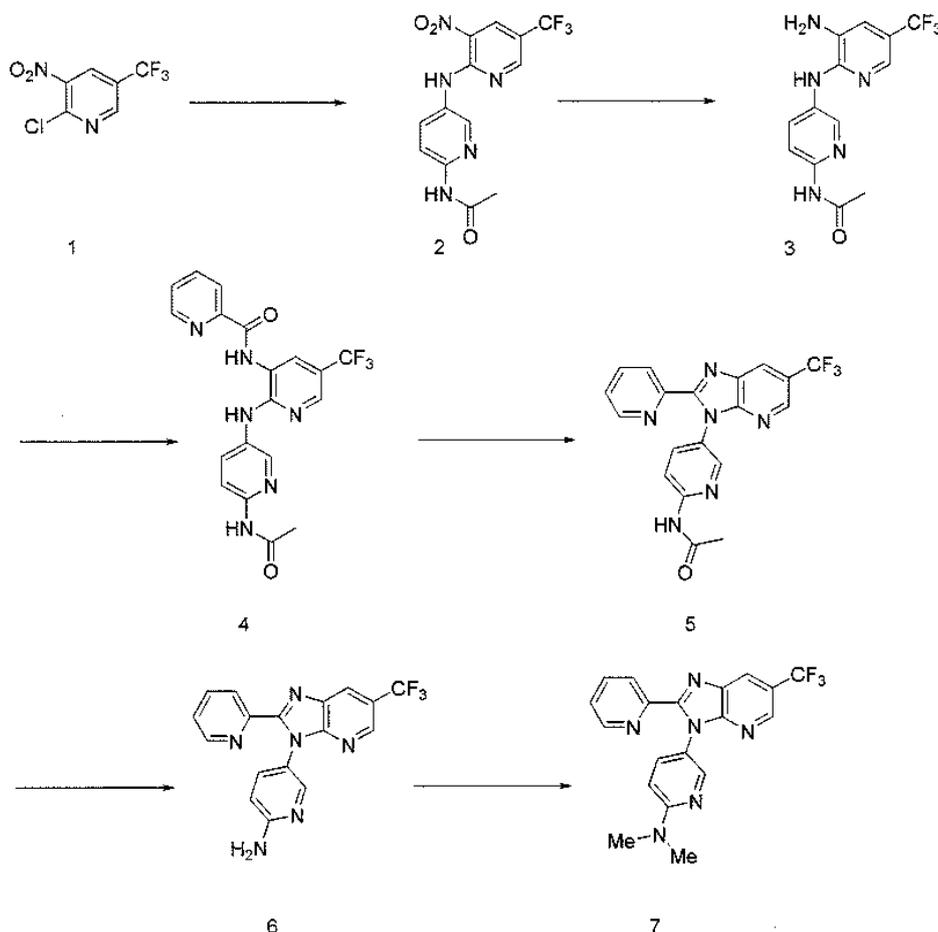
N-metil-5-[2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]piridin-2-a

15 El compuesto 1 (el mismo que el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 6) (173 mg) se diluyó en dicloruro de metileno (6,1 ml), y se añadieron ácido picolínico (79 mg), EDCI-HCl (176 mg), HOBT-H₂O (155 mg) a eso. Después de que la solución se agitara durante 2 días, se añadieron dicloruro de metileno, agua y carbonato potásico a eso, y la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (126 mg). EM m/z 389 [M+H]⁺, APCI(+).

25 El compuesto 2 (126 mg) se diluyó en ácido acético (3,2 ml), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara todo el día y toda la noche, se añadieron cloroformo, agua y carbonato potásico, y la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (59 mg). EM m/z 371 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 6

30 N,N-dimetil-5-[2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]piridin-2-amina



Se diluyó 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (1,5 g) en 1,2-dimetoxietano (33 ml), y se añadieron a eso 2-acetamida-5-aminopiridina (1,5 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (303 mg), fosfato potásico (2,53 g) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (261 mg) y, a continuación, la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 7 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron a eso agua y cloroformo. Después de que el residuo se filtrara, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (2,18 g) en bruto. Después de que el compuesto 2 (2,18 g) en bruto obtenido se suspendiera en metanol (33 ml), se añadieron a eso carbón activo (400 mg), cloruro de hierro (III) (215 mg) y monohidrato de hidrazida (1,6 ml), y la mezcla mantuvo a reflujo durante 4 h por calentamiento. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el material insoluble se filtró y se lavó bien con metanol. Después de que el filtrado se concentrara, se añadieron acetato de etilo, cloroformo y agua al residuo concentrado, y la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (1,14 g). EM m/z 312 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (1,14 g) se disolvió en dicloruro de metileno (18 ml), y se añadió a eso ácido picolínico (471 mg), EDCI-HCl (1,05 g) y HOBt-H₂O (921 mg). Después de que la solución se agitara todo el día y toda la noche, se añadieron a eso dicloruro de metileno, agua y carbonato potásico y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (1,12 g). EM m/z 417 [M+H]⁺, APCI(+).

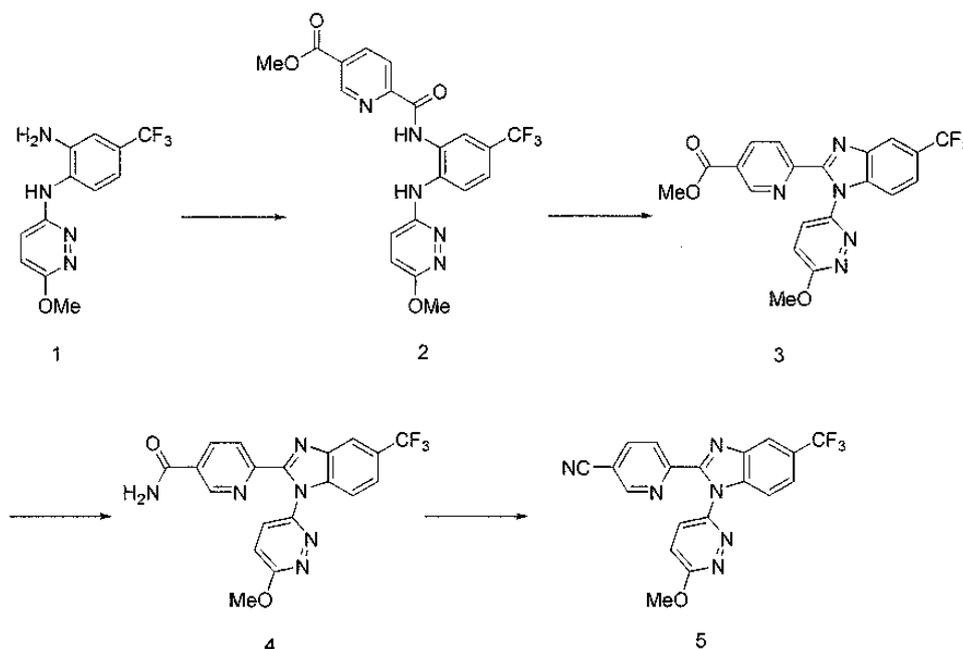
Después de que el compuesto 4 (1,12 g) se disolviera en ácido acético (24,3 ml), la solución se calentó a 100 °C. Después de agitar la solución durante 4 h, se añadieron a eso cloroformo, agua y carbonato potásico y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 5 (687 mg). EM m/z 399 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 5 (200 mg) se disolvió en THF (2,5 ml), se añadió a eso solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,0 ml), y después de que la solución se agitara a 50 °C todo el día y toda la noche, se añadió a eso una cantidad adicional de solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (4,0 ml), y la solución se agitó a 70 °C todo el día y toda la noche. A la solución de reacción, se añadieron cloroformo y agua y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 6 (148 mg). EM m/z 357 [M+H]⁺, APCI(+).

Después de que el compuesto 6 (123 mg) se disolviera en acetonitrilo (3 ml), se añadieron a eso una solución acuosa al 37 % de formaldehído (3,5 ml), cianoborohidruro sódico (71,3 mg) y ácido acético (60 mg). Después de que la solución se agitara durante 3 h, se añadieron a eso cloroformo, agua y carbonato potásico y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 7 (31 mg). EM m/z 385 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 7

6-[1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]nicotinonitrilo



5 A una solución en DMF (50 ml) del compuesto 1 (el mismo que el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 2) (3,00 g) se añadieron ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico (2,10 g), HATU (4,41 g) y diisopropiletilamina (2,76 ml). Después de que la solución de la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió a eso una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (3,04 g).
EM m/z 448 [M+H]⁺, APCI(+).

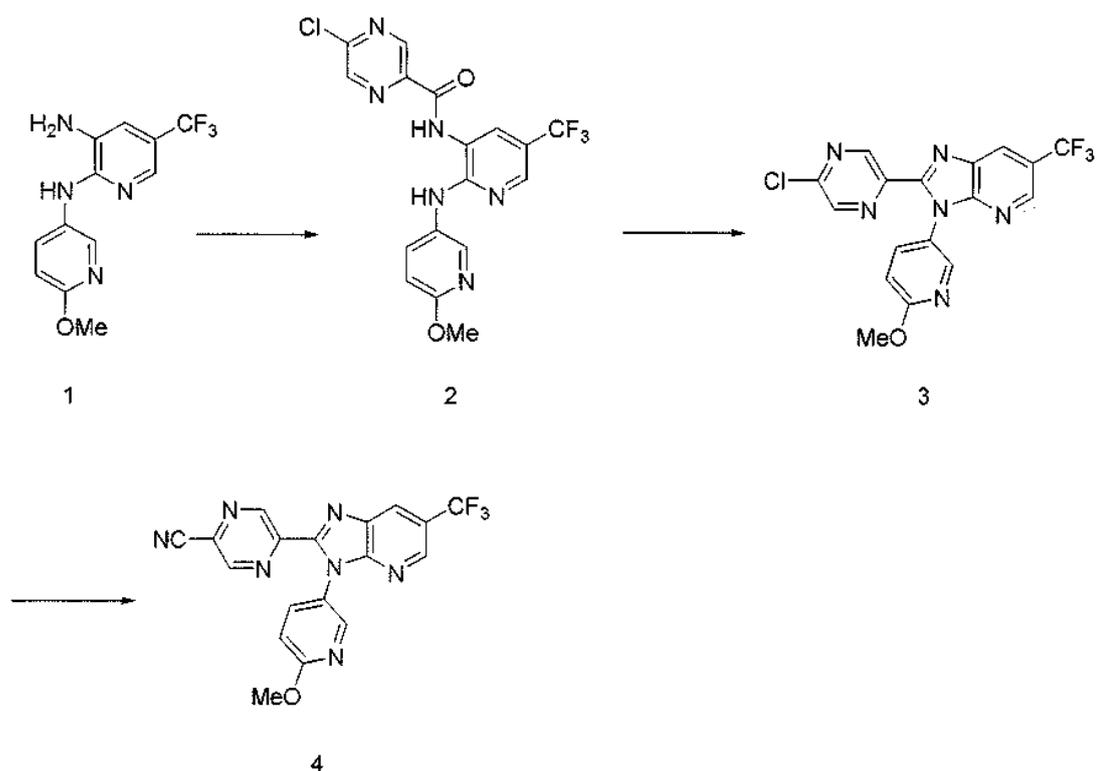
10 El compuesto 2 (5,50 g) se disolvió en ácido acético (50 ml), y se calentó a 105 °C. Después de que la solución se agitara durante 1 día y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo, y después de que la solución se lavara con una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico y una solución salina saturada, la solución se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la solución se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el producto 3 en bruto. Al producto 3 en bruto obtenido se añadió dietil éter, y el producto precipitado se filtró para proporcionar el compuesto 3 (1,76 g).
EM m/z 430 [M+H]⁺, APCI(+).

20 El compuesto 3 (429 mg) se suspendió en una solución 7 N de amoníaco-metanol (5 ml), y la solución se calentó a 80 °C. Después de que la solución se agitara durante 3 días y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (285 mg).
EM m/z 415 [M+H]⁺, APCI(+).

25 El compuesto 4 (20,2 mg) se disolvió en THF (1 ml), y se añadieron a eso a 0 °C, piridina (12 µl) y anhídrido de ácido trifluoroacético (17 µl). Después de que la mezcla se agitara a 0 °C durante 1 h, se añadió a eso agua y, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y a continuación con una solución salina saturada, seguido de secado con sulfato sódico anhidro. Después de que la solución se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 5 (17,4 mg).
EM m/z 397 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 8

35 **5-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazina-2-carbonitrilo**



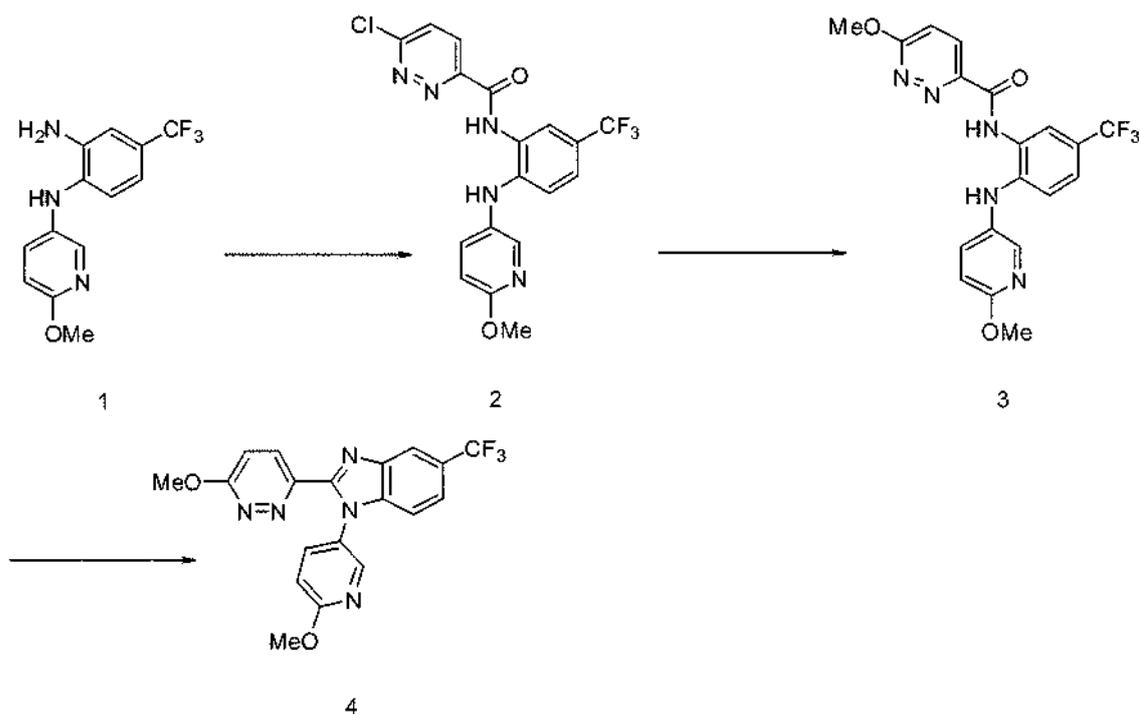
El compuesto 1 (el mismo que el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 4) (500 mg) se disolvió en dicloruro de metileno (9 ml), y se continuó con adición de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (293 mg) y EDCI-HCl (506 mg) a eso. Después de que la mezcla se agitara durante 5 h, se añadieron a eso dicloruro de metileno, agua y carbonato potásico y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (548 mg). EM m/z 425/427 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (548 mg) se disolvió en ácido acético (13 ml), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 4 h, se añadieron a eso cloroformo, agua y carbonato potásico y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (427 mg). EM m/z 407/409 [M+H]⁺, APCI(+).

Después de que el compuesto 3 (150 mg) se disolviera en DMAC (3,7 ml), se añadieron a eso cianuro de cinc (52 mg) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (85 mg) y, a continuación, la temperatura de reacción se aumentó a 170 °C por irradiación de microondas. Después de que la solución se agitara durante 20 min y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua a eso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 5 (71 mg). EM m/z 398 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 9

2-(6-metoxipiridazin-3-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol



El compuesto 1 (el mismo que el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 1) (283 mg) se disolvió en DMF (3 ml), y se añadieron a eso ácido 6-cloro-piridazin-3-carboxílico (238 mg), HATU (760 mg) y diisopropiletilamina (348 μ l). Después de que la mezcla se agitara todo el día y toda la noche, se añadió agua a eso y, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se lavara secuencialmente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y una solución salina saturada, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (39,9 mg). EM m/z 424/426 [M+H]⁺, APCI(+).

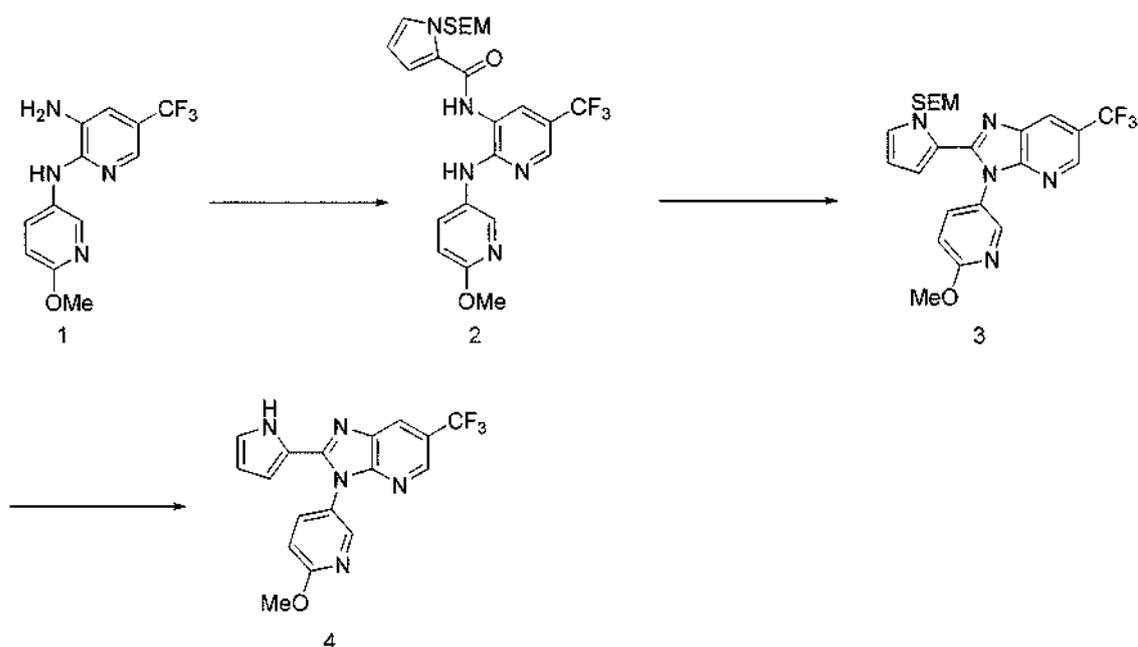
Después de que el compuesto 2 (24 mg) se disolviera en metanol (0,6 ml), se añadió a eso una solución en metanol de metóxido sódico (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara durante 2 h, se añadió agua a eso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3

(7,2 mg). EM m/z 420 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (50,1 mg) se disolvió en ácido acético (1 ml), y se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara todo el día y toda la noche, el disolvente se evaporó al vacío, y al residuo se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se separara, se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (44,4 mg). EM m/z 402 [M+H]⁺, APCI(+).

10 Ejemplo 10

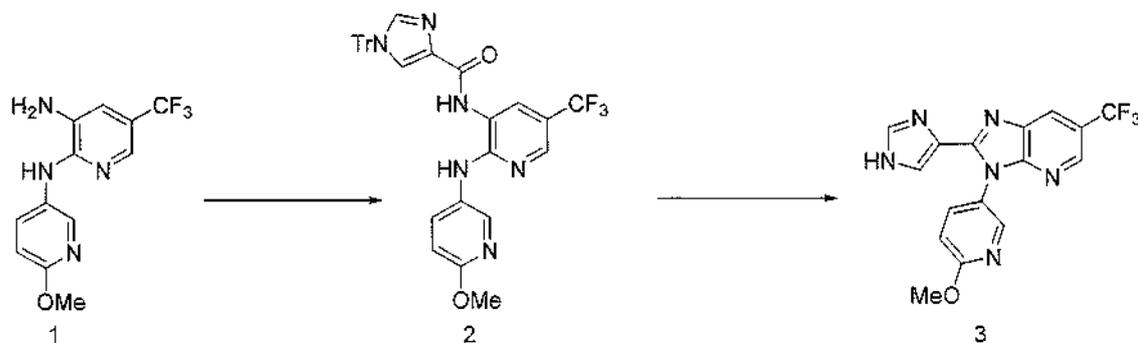
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1H-pirrol-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



15 Se disolvió ácido 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2-carboxílico (362 mg) en cloruro de tionilo (5 ml), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 min por calentamiento. Después de la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en dicloruro de metileno (2 ml), y la solución suspendida se añadió a una solución en piridina (5 ml) del compuesto 1 (el mismo que el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 4) (284 mg). Después de que la solución se agitara durante 5 h, el disolvente se evaporó al vacío, y se añadió al residuo ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (271 mg). EM m/z 508 [M+H]⁺, APCI(+).

25 El compuesto 2 (265 mg) se disolvió en ácido acético (2,7 ml), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara todo el día y toda la noche, el disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (236 mg). EM m/z 490 [M+H]⁺, APCI(+).

30 Después de que el compuesto 3 (235 mg) se disolviera en THF (5 ml), se añadió a eso fluoruro de tetra-N-butilamonio (1 mol/l, 720 µl), y la solución se mantuvo a reflujo durante 2 días con calentamiento. Después de que la solución se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se añadió a eso una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se lavara secuencialmente con agua y una solución salina saturada, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (121 mg). EM m/z 360 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 11**2-(1H-imidazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina**

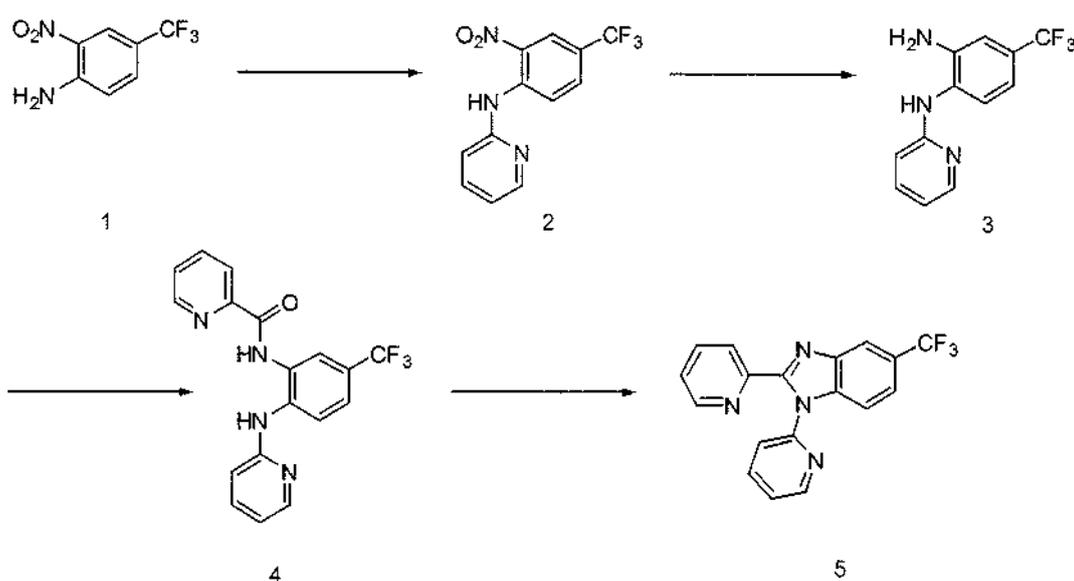
Después de que el compuesto 1 (el mismo que el compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 4) (199 mg) se disolviera en DMF(3 ml), se añadieron a eso ácido 1-tritil-1H-imidazol-4-carboxílico (298 mg), EDCI-HCl (174 mg), HOBt-H₂O (139 mg) y diisopropiletilamina (146 μ l), y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 3 días, se añadió agua a eso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 N- de hidróxido sódico, agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (318 mg). EM m/z 621 [M+H]⁺, ESI.

10

El compuesto 2 (315 mg) se disolvió en ácido acético (4,5 ml), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 2 días y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo evaporado se disolvió en dicloruro de metileno (1 ml), y a 0 °C, se añadió a eso ácido trifluoroacético (1 ml). Después de que la solución se agitara a temperatura ambiente durante 8 h, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (175 mg). EM m/z 361 [M+H]⁺, APCI(+).

15

20

Ejemplo 12**1,2-Dipiridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol**

Después de que se disolviera 4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro (2,06 g) en 1,2-dimetoxietano (20 ml), se añadieron a eso 2-bromopiridina (1,58 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (458 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (394 mg) y fosfato potásico (3,18 g), y la solución de la mezcla se calentó a 100 °C. Después de

que la solución se agitara todo el día y toda la noche y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el material insoluble se filtró. Se añadió agua al filtrado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (1,23 g).
EM m/z 284 [M+H]⁺, APCI(+).

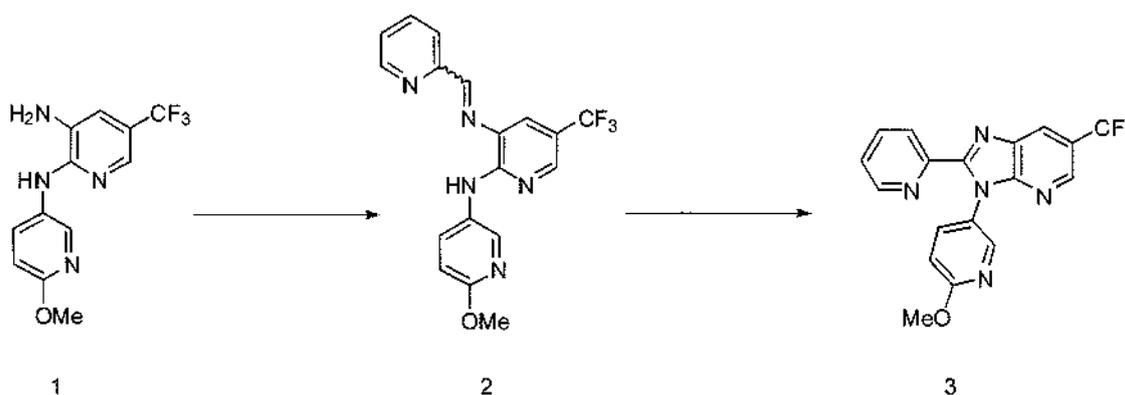
El compuesto 2 (1,22 g) se disolvió en metanol (12 ml), y se añadieron a eso cloruro de hierro (III) (69,9 mg), monohidrato de hidrazida (1,08 g) y carbón activo (120 mg) y, a continuación, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 h con calentamiento. Después de que la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el material insoluble se filtró. Después de que el filtrado se concentrara, se añadió clorofórmico al residuo concentrado y la solución obtenida se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la solución se filtrara y se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (0,89 g).
EM m/z 254 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (120 mg) se disolvió en DMF (1,2 ml), y se añadieron a eso ácido picolínico (61,8 mg), HATU (255 mg) y diisopropiletilamina (117 µl). Después de que la solución se agitara durante 2 días, se añadió agua a eso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico, agua y solución salina saturada y, a continuación, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (165 mg).
EM m/z 359 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 4 (160 mg) se disolvió en ácido acético (1,5 ml) y se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 10 h y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo evaporado se disolvió en acetato de etilo, y después de que la fase orgánica se lavara secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 5 (104 mg).
EM m/z 341 [M+H]⁺, APCI(+).

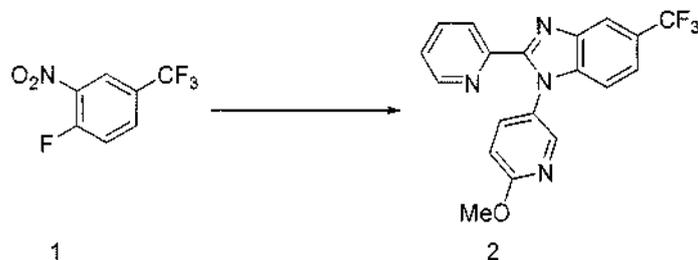
Ejemplo 13

3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



El compuesto 1 (el mismo que el compuesto del Ejemplo de Referencia 4) (64,0 mg) se disolvió en etanol (3 ml), y se añadió a eso 2-piridinacarboxialdehído (29,0 mg) y, a continuación, la solución se calentó a 80 °C. La solución se agitó durante 20 h y se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. Después de que el disolvente se evapora al vacío, se obtuvo el compuesto 2 (61,1 mg). EM m/z 374 [M+H]⁺, APCI(+).

Después de que el compuesto 2 (57,0 mg) se disolviera en DMF (1,5 ml), y se añadiera ácido acético (0,2 ml) a eso, la solución se calentó a 80 °C. Después de que la solución se agitara durante 4 h y se dejara enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. Al residuo evaporado se añadió una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico, y la solución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (38,0 mg). EM m/z 372 [M+H]⁺, APCI(+).

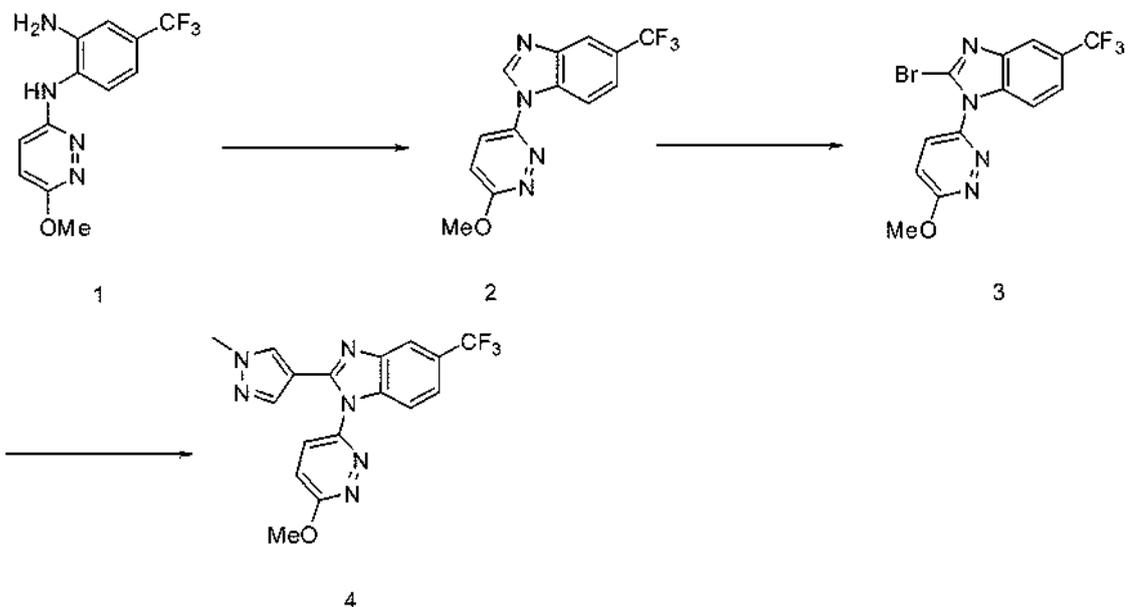
Ejemplo 14**1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol**

5

Se disolvieron 4-fluoro-3-nitrobenzotrifluoruro (418 mg) y 5-amino-2-metoxipiridina (248 mg) en DMSO (2 ml) y se calentaron a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 5 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se añadieron a eso una solución en etanol (8 ml) de piridina-2-carboxialdehído (257 mg) e hidrosulfito sódico (1,04 g), y la solución de reacción se calentó a 80 °C. Después de que la solución se agitara todo el día y toda la noche, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se añadió a eso una solución acuosa al 28 % de amoníaco. Después de que la solución se extrajera con acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (46,0 mg).

10

15

EM m/z 371 [M+H]⁺, APCI(+).**Ejemplo 15****20 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol**

25

Al compuesto 1 (3,5 g) se añadieron ortoformiato de trietilo (20,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml), y la solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la solución se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico y una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, se añadió dietil éter al residuo concentrado, y se obtuvo el compuesto 2 (3,37 g) en forma de un precipitado después de filtración.

30

EM m/z 295 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (500 mg) se disolvió en dioxano (10 ml), y se añadió a eso N-bromosuccinimida (696 mg), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 30 min, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo evaporado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3

(223 mg).

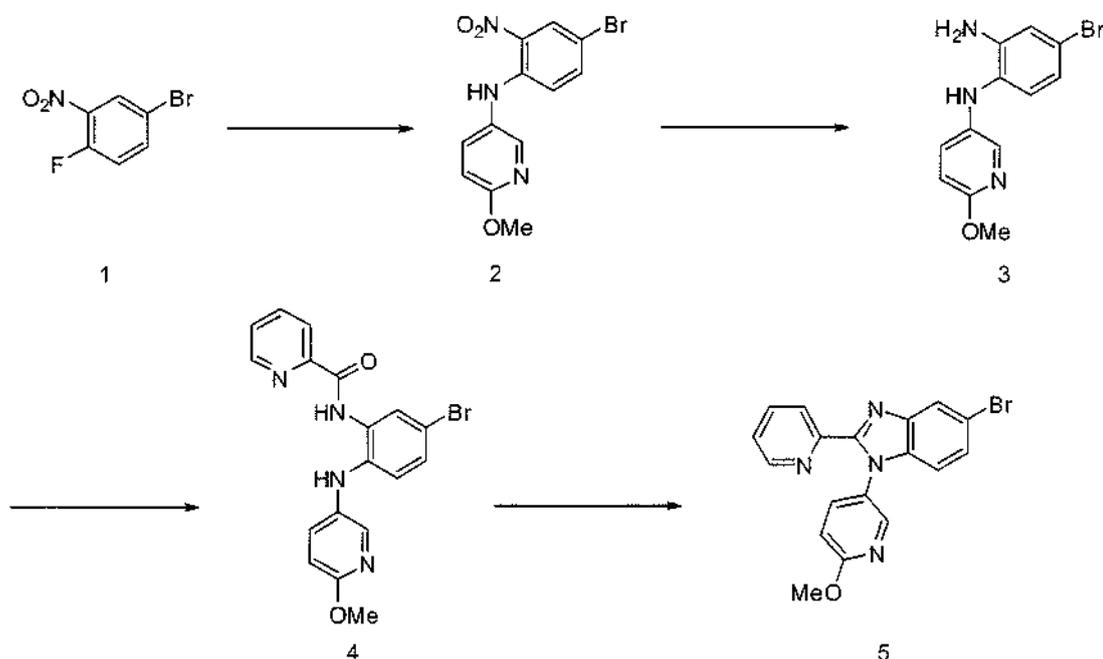
EM m/z 373/375 [M+H]⁺, APCI(+).

5 En atmósfera de argón, a una solución en DMF (4 ml) del compuesto 3 (200 mg) se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (185 mg), fosfato potásico (142 mg) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (51,3 mg) y, a continuación, la solución de la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 7 h y se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se filtró el material insoluble. Se añadió al filtrado una solución salina saturada, y la solución se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (135 mg). EM m/z 375 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 16

5-bromo-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-benzimidazol

15



20 A una solución en DMSO (40 ml) de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (5 g) se añadió 5-amino-2-metoxipiridina (6,33 g), y la solución se calentó a 100 °C. Después de que la solución se agitara durante 20 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se añadieron a eso agua (120 ml) y una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico (40 ml). El compuesto 2 (7,03 g) se obtuvo en forma de un precipitado por filtración. EM m/z 324/326 [M+H]⁺, APCI(+).

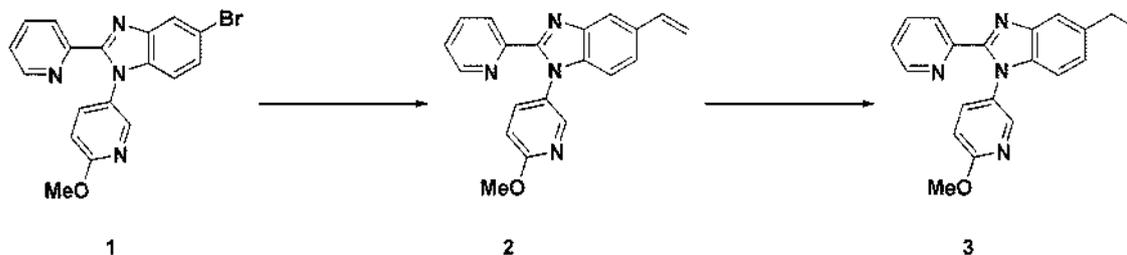
25 A una solución en metanol (15 ml) del compuesto 2 (1 g), se añadieron carbón activo (121 mg), cloruro de hierro (III) (24,3 mg) y monohidrato de hidrazida (0,75 ml), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 h. Después de que la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se filtró el material insoluble. Después de que el filtrado se concentrara, se añadió n-heptano al residuo, y se obtuvo el producto en bruto (0,93 g) del compuesto 3 en forma de un precipitado por filtración. A una solución en piridina (16 ml) del producto en bruto tenido (0,93 g) del compuesto 3, se añadió clorhidrato de cloruro de ácido picolínico (1,13 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que el disolvente se retirara por destilación al vacío, se añadió al residuo una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico, y la solución se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 4 (0,88 g). El compuesto 4 (0,88 g) se disolvió en ácido acético (10 ml) y se calentó a 80 °C.

30 Después de que la solución se agitara todo el día y toda la noche, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente y, a continuación, el disolvente se retiró por destilación al vacío. Se añadió cloroformo al residuo, y la solución se secó con una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 5 (0,82 g).

40 EM m/z 381/383 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo 17

5-etil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol



5

El compuesto 1 (el mismo compuesto que se describe en el Ejemplo 16) (100 mg). A una solución en 1,2-dimetoxietano/agua (2,86 ml, 10/1) se añadieron viniltrifluoroborato potásico (69,1 mg), tetrakis-trifenilfosfina paladio (0) (30 mg) y carbonato de cesio (126,8 mg), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 18 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente y, a continuación, se filtró el material insoluble. Después de que el filtrado se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (54,5 mg). EM m/z 329 [M+H]⁺, APCI(+).

10

A una solución en THF (2 ml) del compuesto 2 (32,5 mg), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (3 mg) y, en atmósfera de nitrógeno, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se filtrara el material insoluble, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (31,4 mg). EM m/z 331 [M+H]⁺, APCI(+).

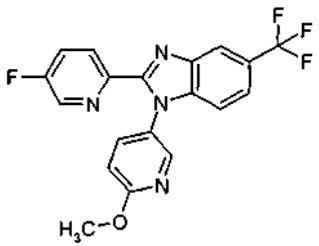
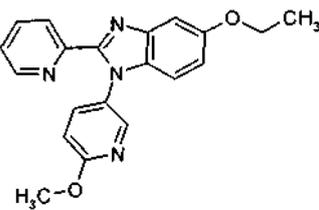
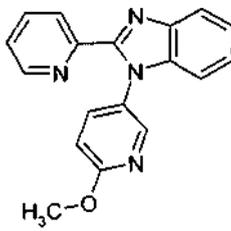
15

Los siguientes compuestos se produjeron de acuerdo con los Métodos de Producción 1-5 y los Ejemplos anteriores.

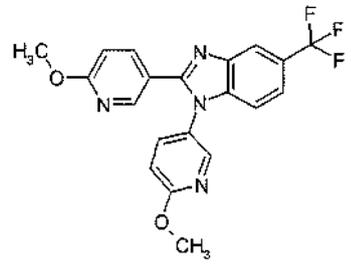
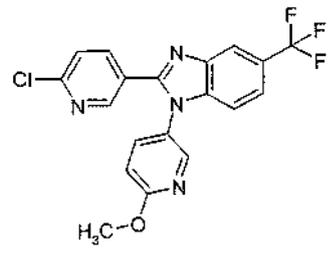
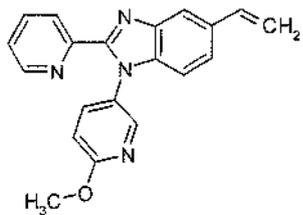
20

[Tabla 1-1]

Ejemplo de Referencia' 18		EM: 370 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 19		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 20		EM: 449/451 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo 21		EM: 389 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 22		EM: 347 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 23		EM: 303 [M+H] ⁺ APCI

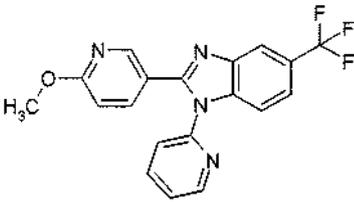
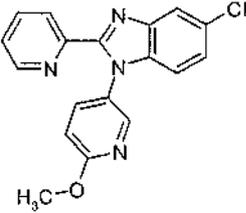
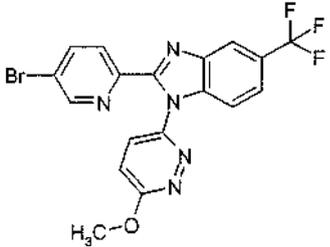
[Tabla 1-2]

Ejemplo 24		EM: 401 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 25		EM: 405/407 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 26		EM: 329 [M+H] ⁺ APCI

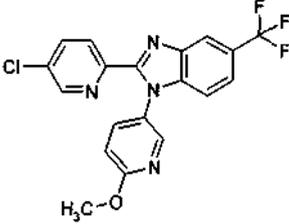
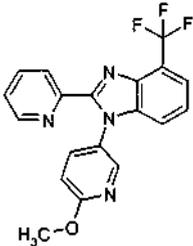
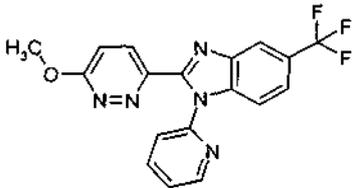
Ejemplo 27		EM: 343 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 28		EM: 333 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 29		EM: 361 [M+H] ⁺ APCI

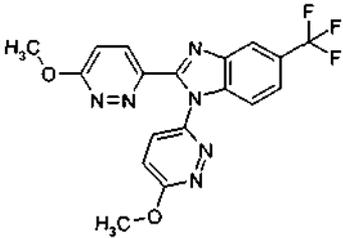
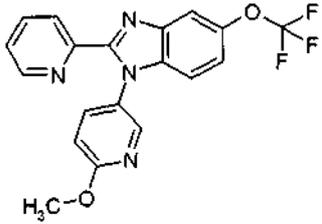
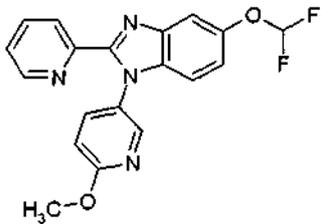
[Tabla 1-3]

Ejemplo 30		EM: 361 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 31		EM: 373 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 32		EM: 402 [M+H] ⁺ APCI

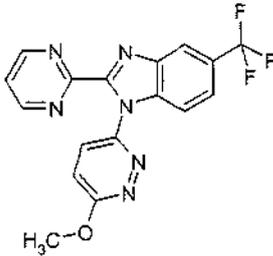
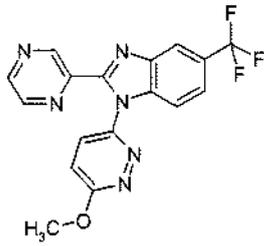
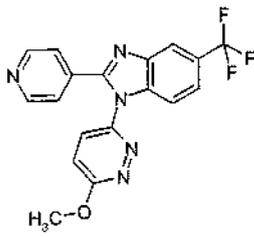
Ejemplo 33		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 34		EM: 317 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 35		EM: 450/452 [M+H] ⁺ APCI

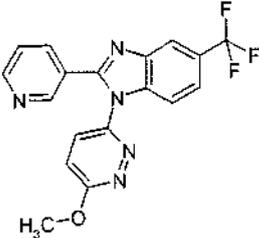
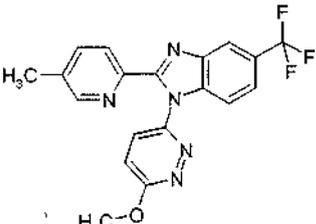
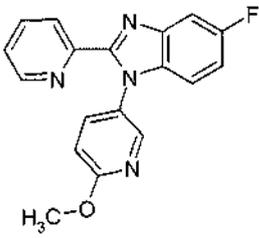
[Tabla 1-4]

Ejemplo 36		EM: 405/407 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 37		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 38		EM: 372 [M+H] ⁺ APCI

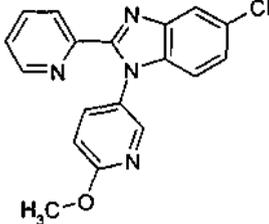
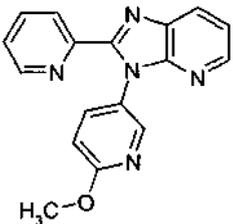
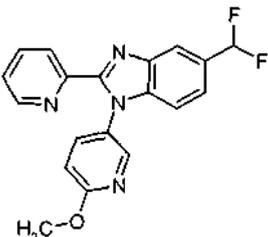
Ejemplo 39		EM: 403 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 40		EM: 387 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 41		EM: 369 [M+H] ⁺ APCI

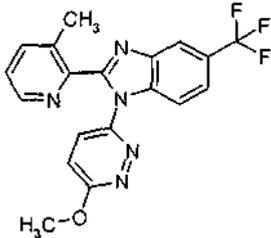
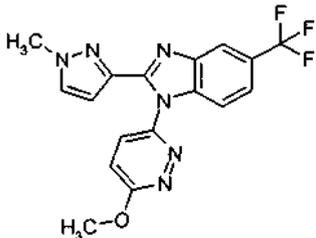
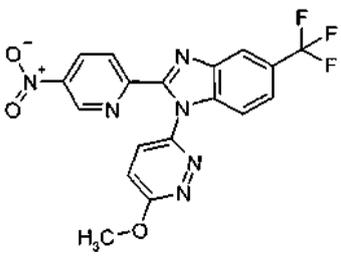
[Tabla 1-5]

Ejemplo 42		EM: 373 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 43		EM: 373 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 44		EM: 372 [M+H] ⁺ APCI

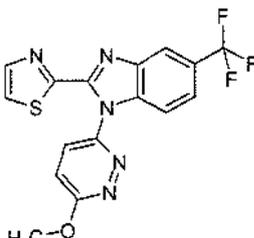
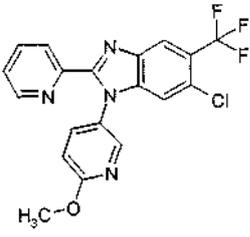
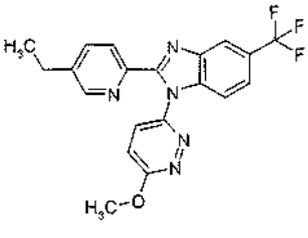
Ejemplo 45		EM: 372 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 46		EM: 386 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 47		EM: 321 [M+H] ⁺ APCI

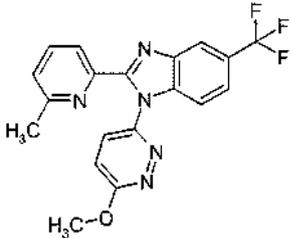
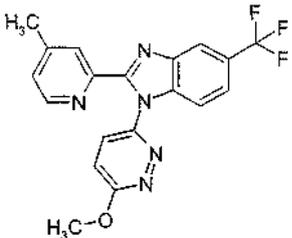
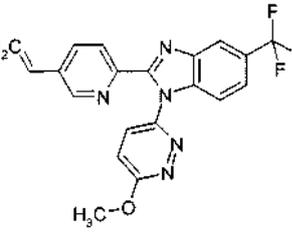
[Tabla 1-6]

Ejemplo 48		EM: 337/339 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 49		EM: 304 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 50		EM: 353 [M+H] ⁺ APCI

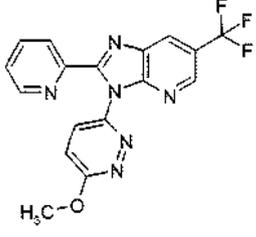
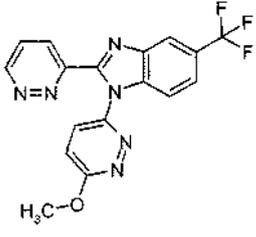
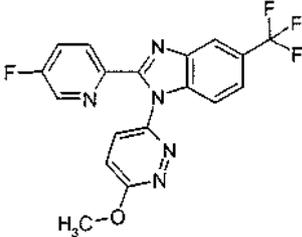
Ejemplo 51		EM: 386 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 52		EM: 375 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 53		EM: 417 [M+H] ⁺ APCI

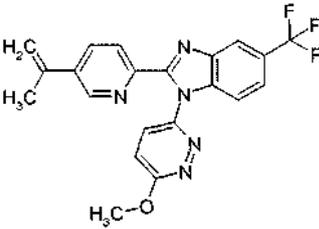
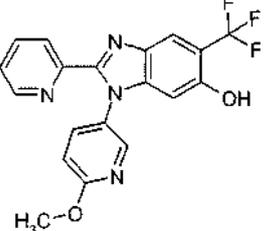
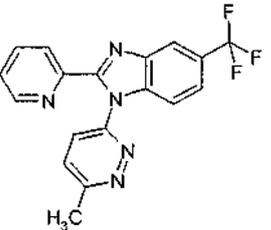
[Tabla 1-7]

Ejemplo 54		EM: 378 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 55		EM: 405/407 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 56		EM: 400 [M+H] ⁺ APCI

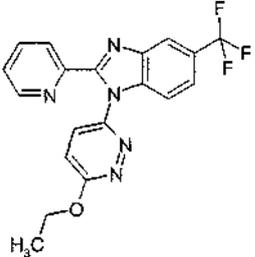
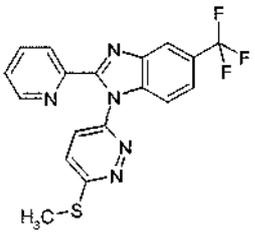
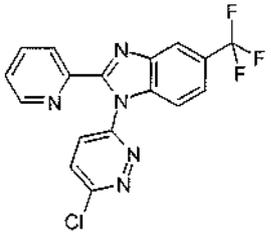
Ejemplo 57		EM: 386 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 58		EM: 386 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 59		EM: 398 [M+H] ⁺ APCI

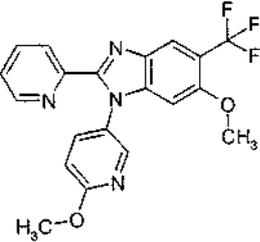
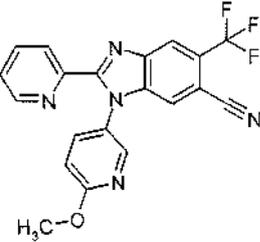
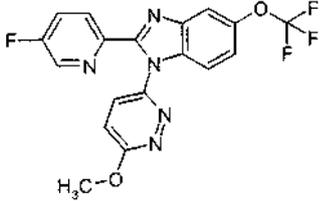
[Tabla 1-8]

Ejemplo 60		EM: 373 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 61		EM: 373 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 62		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI

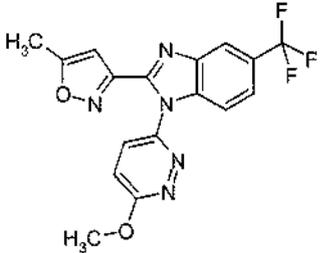
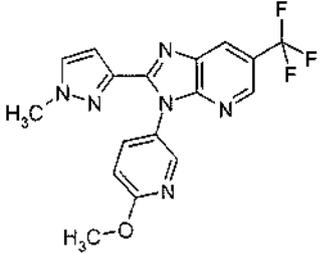
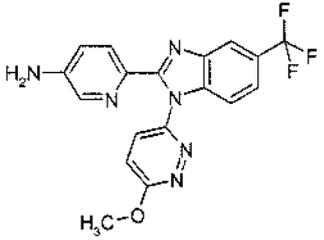
Ejemplo 63		EM: 412 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 64		EM: 387 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 65		EM: 356 [M+H] ⁺ APCI

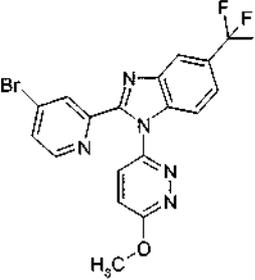
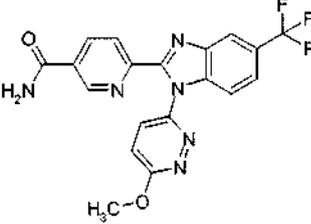
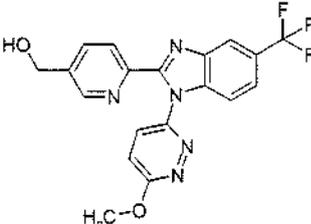
[Tabla 1-9]

Ejemplo 66		EM: 386 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 67		EM: 388 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 68		EM: 376/378 [M+H] ⁺ APCI

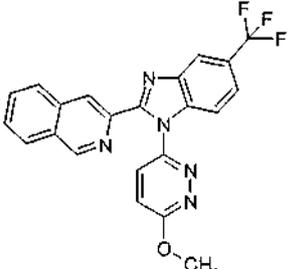
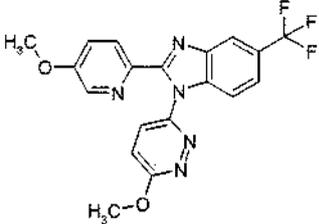
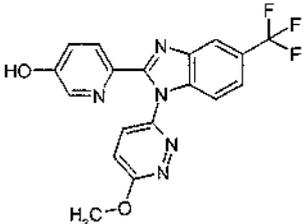
Ejemplo 69		EM: 401 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 70		EM: 396 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 71		EM: 406 [M+H] ⁺ APCI

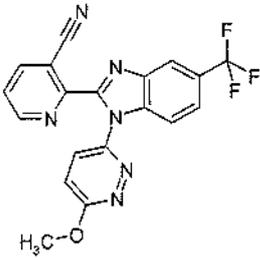
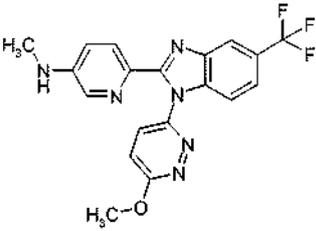
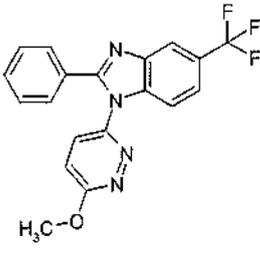
[Tabla 1-10]

Ejemplo 72		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 73		EM: 375 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 74		EM: 387 [M+H] ⁺ APCI

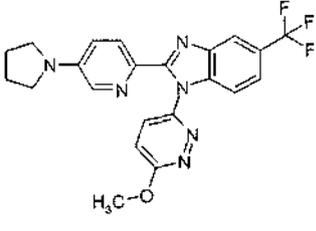
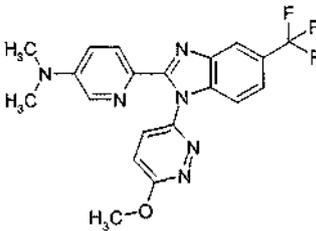
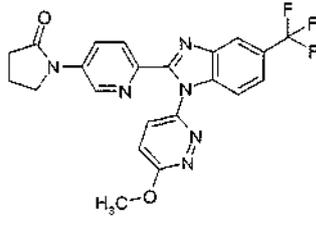
Ejemplo 75		EM: 450/452 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 76		EM: 415 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 77		EM: 402 [M+H] ⁺ APCI

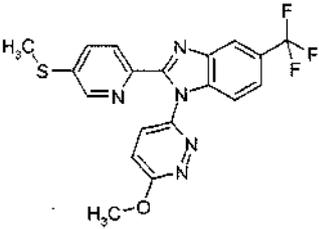
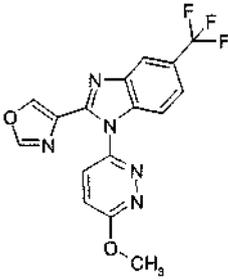
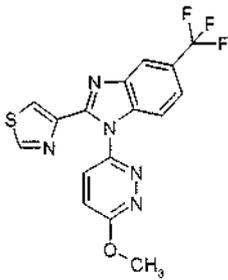
[Tabla 1-11]

Ejemplo 78		EM: 422 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 79		EM: 402 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 80		EM: 388 [M+H] ⁺ APCI

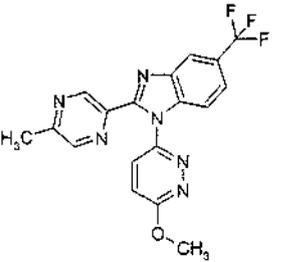
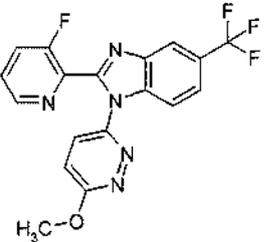
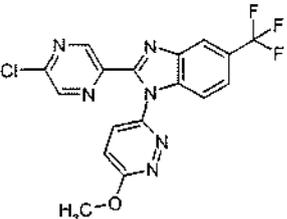
Ejemplo 81		EM: 397 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 82		EM: 401 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 83		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI

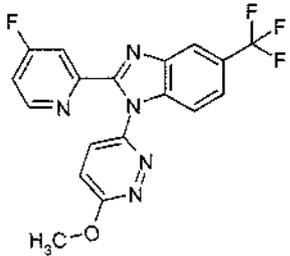
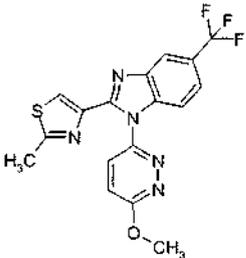
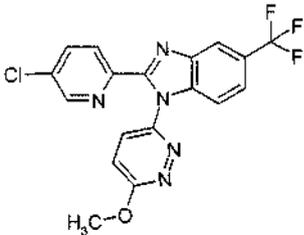
[Tabla 1-12]

Ejemplo 84		EM: 441 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 85		EM: 415 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 86		EM: 455 [M+H] ⁺ APCI

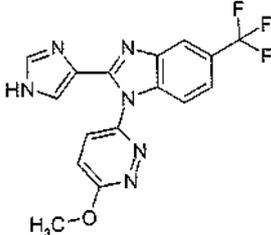
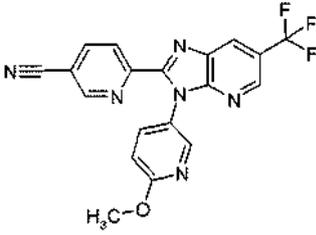
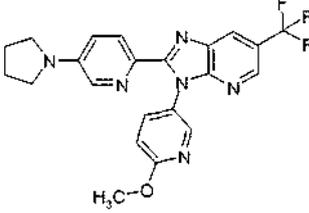
Ejemplo 87		EM: 418 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 88		EM: 362 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 89		EM: 378 [M+H] ⁺ APCI

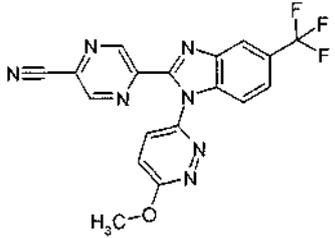
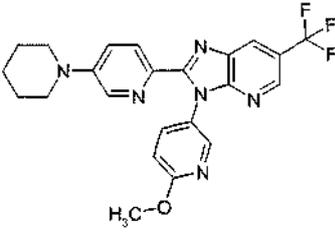
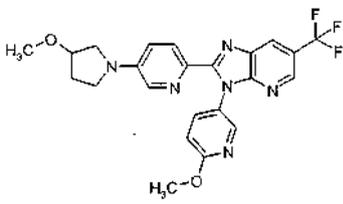
[Tabla 1-13]

Ejemplo 90		EM: 387 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 91		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 92		EM: 407/409 [M+H] ⁺ APCI

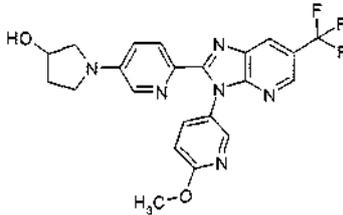
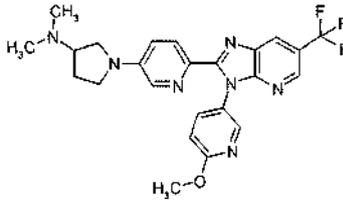
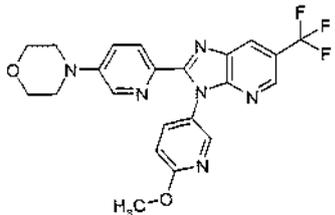
Ejemplo 93		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 94		EM: 392 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 95		EM: 406/408 [M+H] ⁺ APCI

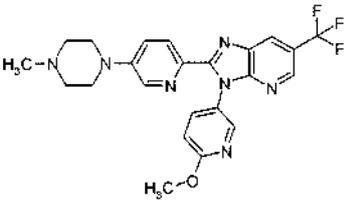
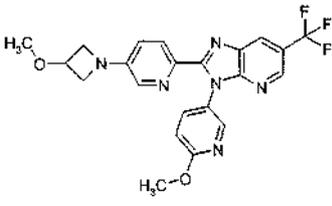
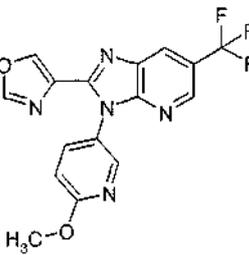
[Tabla 1-14]

Ejemplo 96		EM: 361 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 97		EM: 397 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 98		EM: 441 [M+H] ⁺ APCI

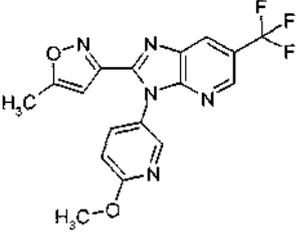
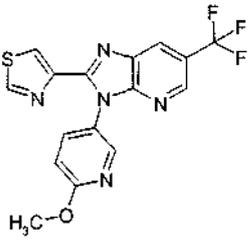
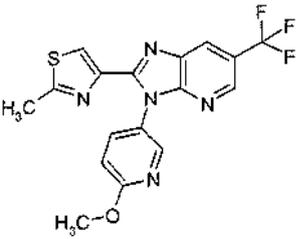
Ejemplo 99		EM: 398 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 100		EM: 455 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 101		EM: 471 [M+H] ⁺ APCI

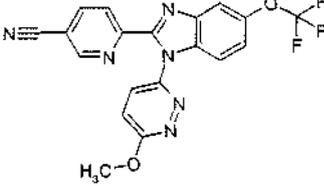
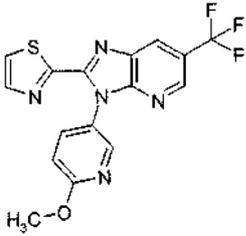
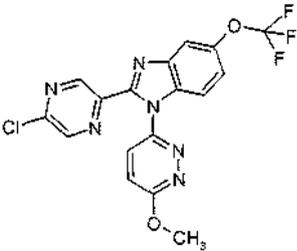
[Tabla 1-15]

Ejemplo 102		EM: 457 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 103		EM: 484 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 104		EM: 457 [M+H] ⁺ APCI

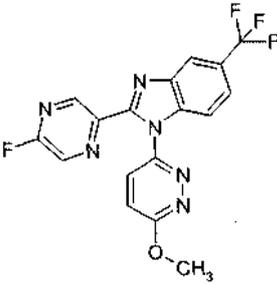
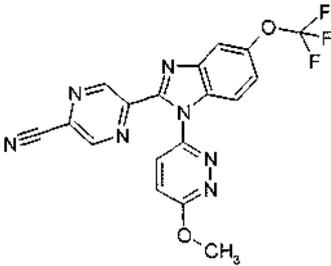
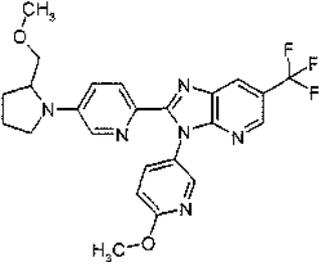
Ejemplo 105		EM: 470 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 106		EM: 457 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 107		EM: 362 [M+H] ⁺ APCI

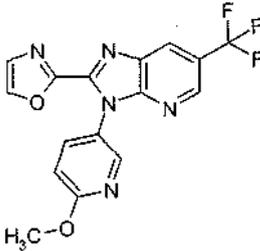
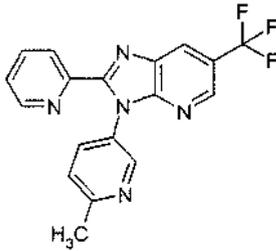
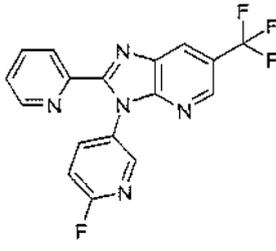
[Tabla 1-16]

Ejemplo 108		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 109		EM: 378 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 110		EM: 392 [M+H] ⁺ APCI

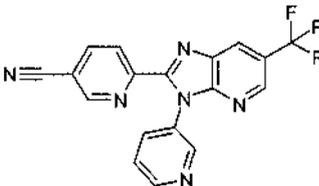
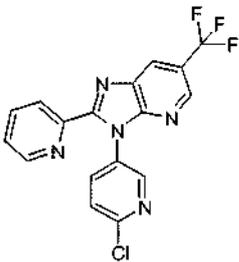
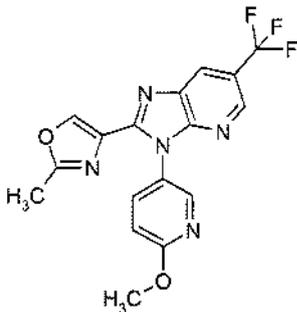
Ejemplo 111		EM: 413 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 112		EM: 378 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 113		EM: 423/425 [M+H] ⁺ APCI

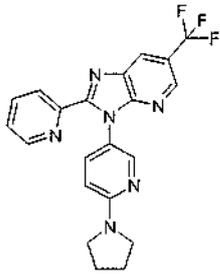
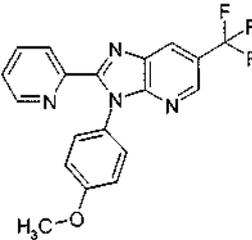
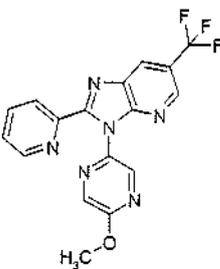
[Tabla 1-17]

Ejemplo 114		EM: 391 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 115		EM: 414 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 116		EM: 485 [M+H] ⁺ APCI

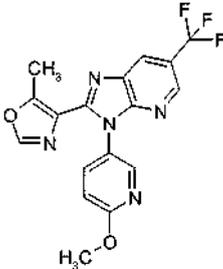
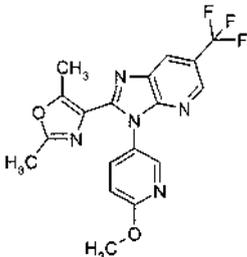
Ejemplo 117		EM: 362 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 118		EM: 356 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 119		EM: 360 [M+H] ⁺ APCI

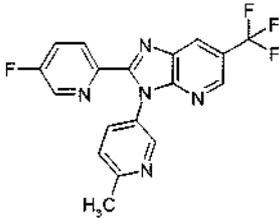
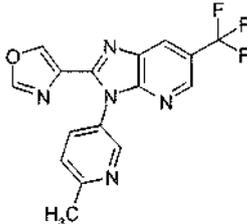
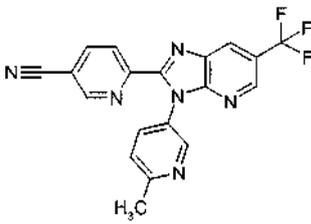
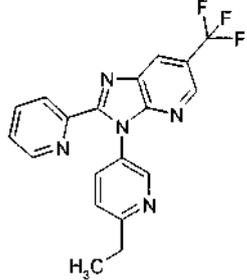
[Tabla 1-18]

Ejemplo 120		EM: 367 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 121		EM: 376/378 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 122		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI

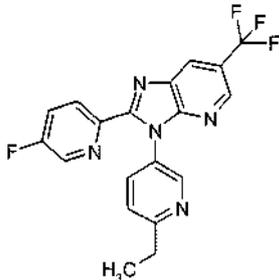
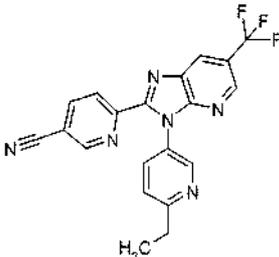
Ejemplo 123		EM: 411 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 124		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 125		EM: 373 [M+H] ⁺ APCI

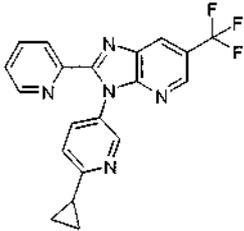
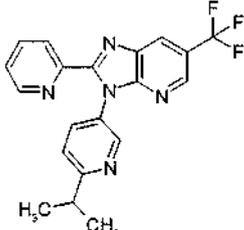
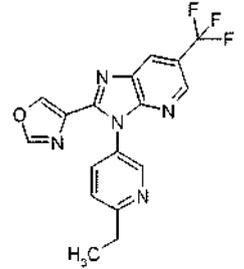
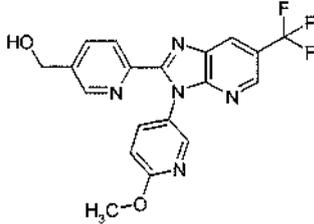
[Tabla 1-19]

Ejemplo 126		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 127		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI

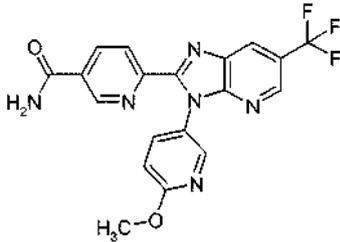
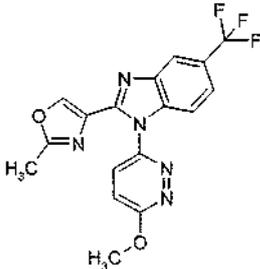
Ejemplo 128		EM: 374 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 129		EM: 346 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 130		EM: 381 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 131		EM: 370 [M+H] ⁺ APCI

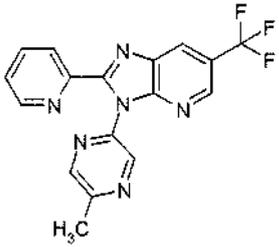
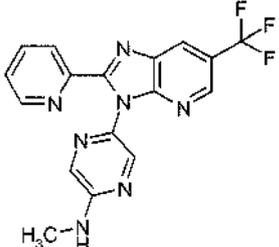
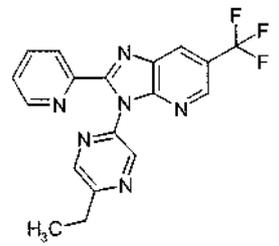
[Tabla 1-20]

Ejemplo 132		EM: 388 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 133		EM: 395 [M+H] ⁺ APCI

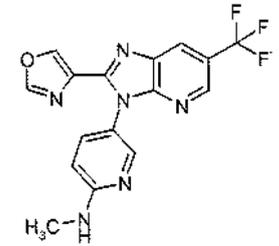
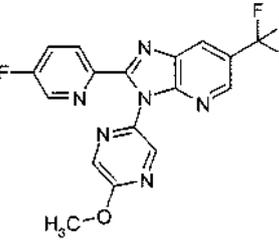
Ejemplo 134		EM: 382 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 135		EM: 384 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 136		EM: 360 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 137		EM: 402 [M+H] ⁺ APCI

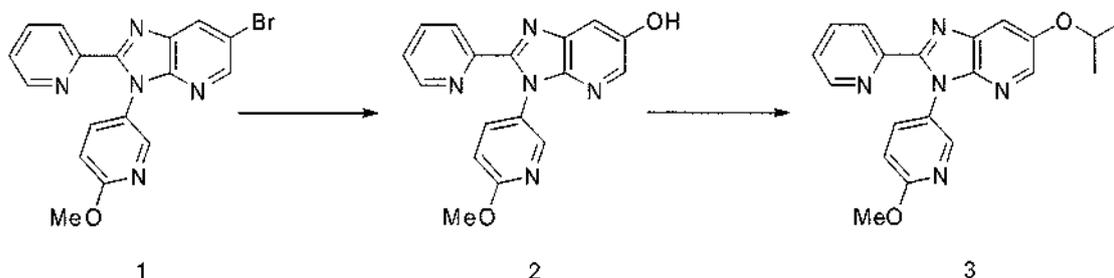
[Tabla 1-21]

Ejemplo 138		EM: 415 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 139		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo 140		EM: 357 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 141		EM: 372 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 142		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI

[Tabla 1-22]

Ejemplo 143		EM: 361 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 144		EM: 391 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo 145**6-isopropoxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina**

5

Al compuesto 1 (1,0 g) se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,239 g), 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,251 g), una solución acuosa 0,8 N de hidróxido potásico (13 ml) y dioxano (52 ml), y la solución de la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la solución de la mezcla se agitará durante 10 se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se filtró el material insoluble con Celite. Se añadió agua al filtrado, y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se lavara con una solución salina saturada, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (0,424 g). EM m/z 320 [M+H]⁺, APCI(+).

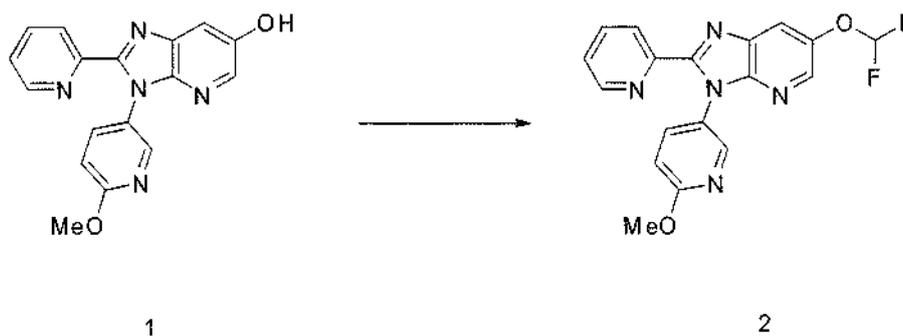
15

Después de que el compuesto 2 (40 mg) se disolviera en DMF (2 ml), se añadió a eso hidruro sódico (10 mg) a 0 °C, y la solución de la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió a eso 2-bromopropano (0,023 ml) a 0 °C, y la temperatura de reacción se aumentó a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se agitará durante 3 días, se añadió agua a eso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se lavara con una solución salina saturada, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (32 mg). EM m/z 362 [M+H]⁺, APCI(+).

20

Ejemplo 146

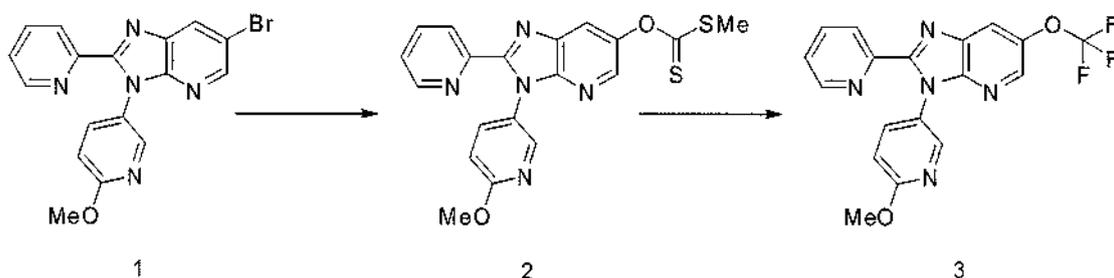
25



El compuesto 1 (50,0 mg) se disolvió en DMF (2 ml) y H₂O (0,2 ml), y se añadieron a eso clorodifluoroacetato sódico (47,7 mg) y carbonato potásico (26,0 mg), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla se agitará durante 5 h, se añadieron a eso clorodifluoroacetato sódico (95,4 mg) y carbonato potásico (26,0 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de que la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron a eso agua y acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se separara, se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (14,1 mg). EM m/z 370 [M+H]⁺, APCI(+).

35

Ejemplo 147

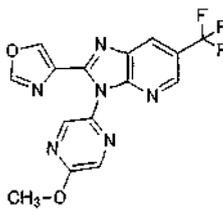
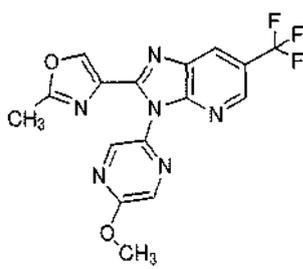
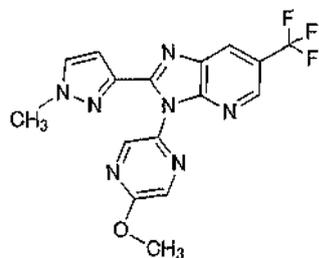


- 5 A una solución en DMF (1 ml) del compuesto 1 (55 mg), se añadió hidruro sódico (suspensión en aceite al 60 %: 14 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió a la mezcla disulfuro de carbono (104 μ l) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió a la solución a 0 °C yoduro de metilo (43 μ l). Después de que la solución de reacción se agitara durante 2 días, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado para detener la reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó
- 10 secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. Después de que la fase orgánica se secase con sulfato sódico anhidro, la fase orgánica se filtró. Después de que el filtrado se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (55 mg). EM m/z 410 [M+H]⁺, APCI(+).
- 15 A una solución en dicloruro de metileno (0,5 ml) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (148 mg) se añadió complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina (solución al 65 %: 386 μ l) a -78 °C, y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de 5 min, se añadió a eso una solución en dicloruro de metileno (0,5 ml) del compuesto 2 (55 mg), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Después de que la mezcla se diluyera con cloroformo, se añadió a eso una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico para detener la reacción. Después de que la fase orgánica se secase con sulfato
- 20 sódico anhidro, la fase orgánica se filtró. Después de que el filtrado se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 3 (16 mg). EM m/z 388 [M+H]⁺, APCI(+).

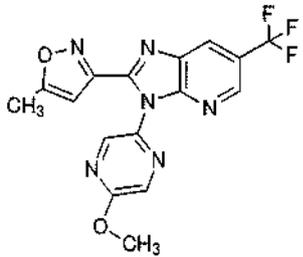
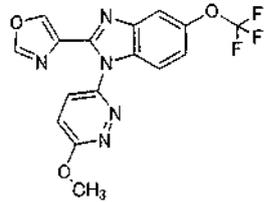
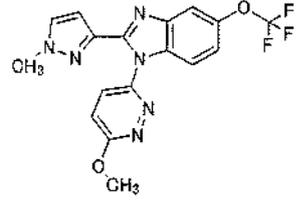
[Tabla 2-1]

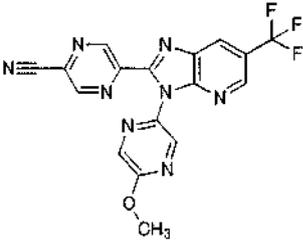
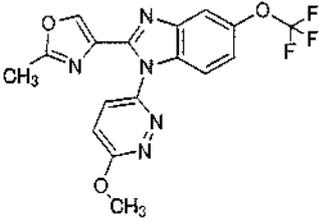
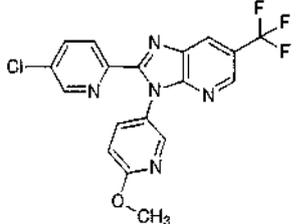
Ejemplo 148		EM: 379 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 149		EM: 389 [M+H] ⁺ ESI
Ejemplo 150		EM: 396 [M+H] ⁺ ESI

ES 2 574 253 T3

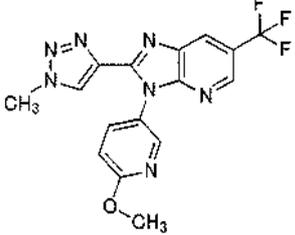
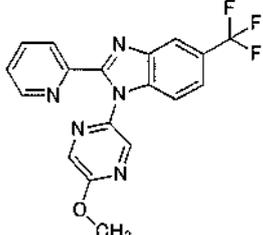
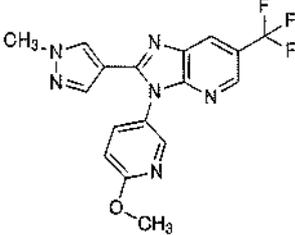
Ejemplo 151		EM: 363 [M+H] ⁺ ESI
Ejemplo 152		EM: 377 [M+H] ⁺ ESI
Ejemplo 153		EM: 376 [M+H] ⁺ ESI

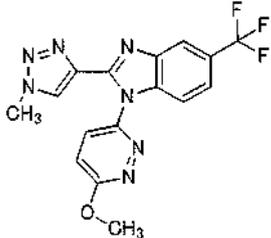
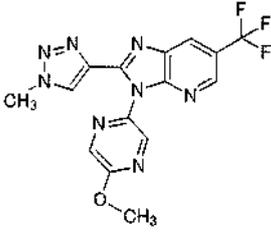
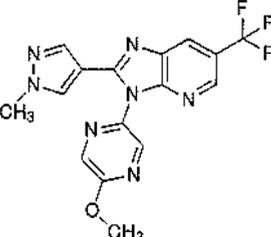
[Tabla 2-2]

Ejemplo 154		EM: 377 [M+H] ⁺ ESI
Ejemplo 155		EM: 378 [M+H] ⁺ ESI
Ejemplo 156		EM: 391 [M+H] ⁺ ESI

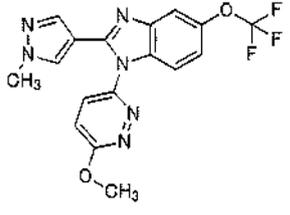
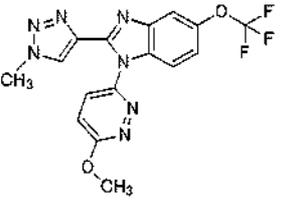
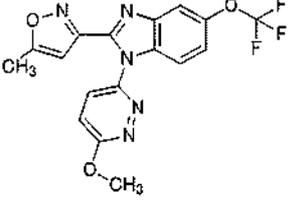
Ejemplo 157		EM: 399 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 158		EM: 392 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 159		EM: 406/408 [M+H] ⁺ APCI

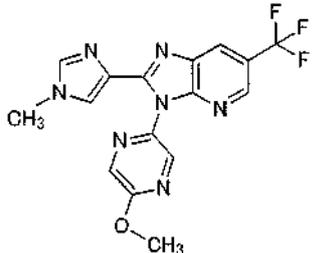
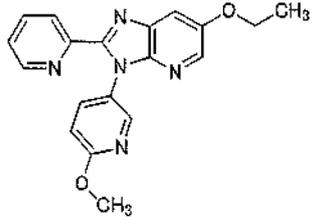
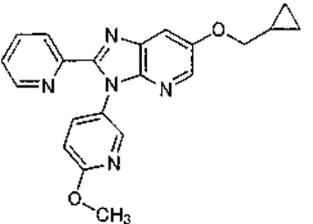
[Tabla 2-3]

Ejemplo 160		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 161		EM: 372 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 162		EM: 375 [M+H] ⁺ APCI

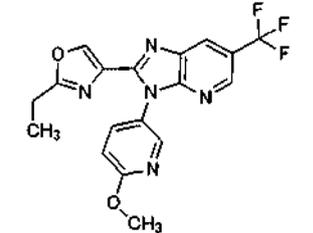
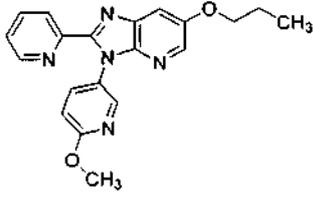
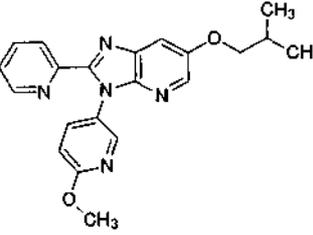
Ejemplo 163		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 164		EM: 377 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 165		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI

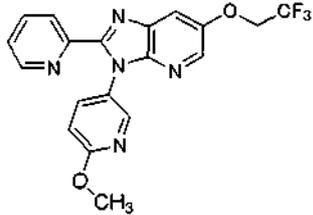
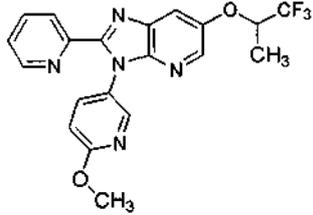
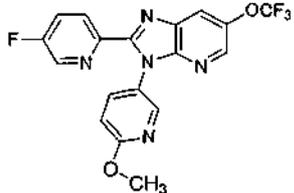
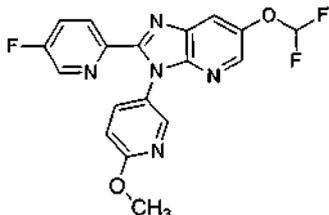
[Tabla 2-4]

Ejemplo 166		EM: 391 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 167		EM: 392 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 168		EM: 392 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo 169		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 170		EM: 348 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 171		EM: 374 [M+H] ⁺ APCI

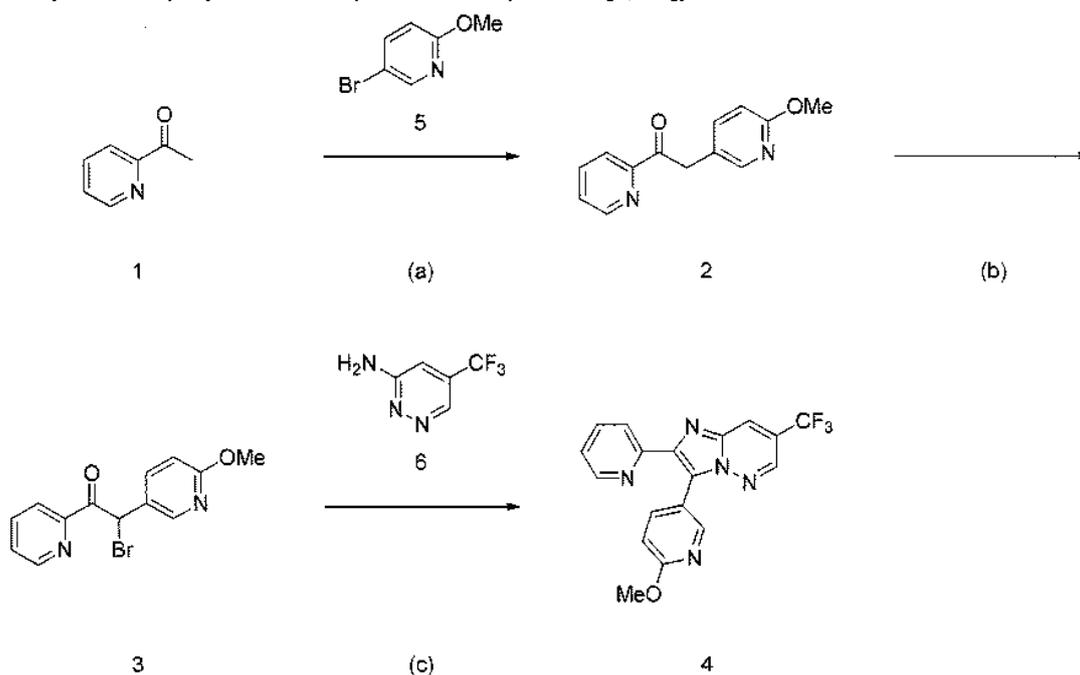
[Tabla 2-5]

Ejemplo 172		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 173		EM: 362 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 174		EM: 376 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo 175		EM: 402 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 176		EM: 416 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 177		EM: 406 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo 178		EM: 388 [M+H] ⁺ APCI

Ejemplo de Referencia' 179

3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina



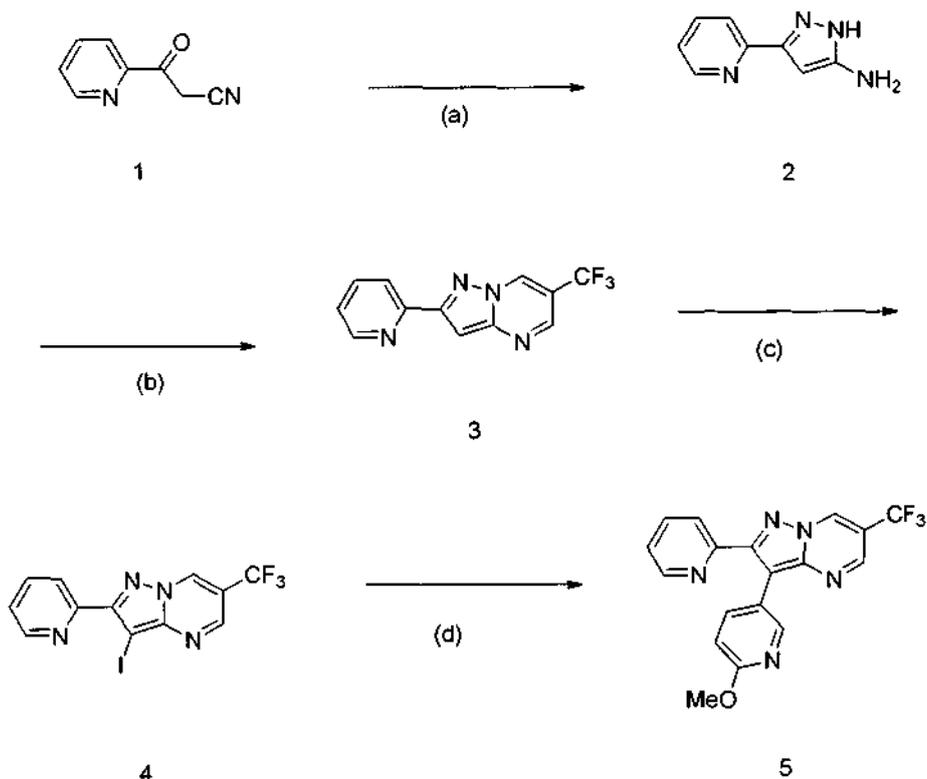
En atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución en 1,4-dioxano (40 ml) de 2-acetilpiridina (6,44 g) en una solución en THF (1 M, 106,4 ml) de hexametildisilazida de litio a 0 °C durante 30 min. Se añadieron a eso tridibencilidenacetona dipaladio (1,22 g) y una solución en 1,4-dioxano (30 ml) de tri-*t*-butilfosfina (0,50 ml), y se añadió a eso a temperatura ambiente una solución en 1,4-dioxano (30 ml) de 5-bromo-2-metoxipiridina (5 g) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de que la mezcla se filtrara con Celite, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se obtuvo el compuesto 2 (3,66 g).
EM m/z 229 [M+H]⁺, APCI(+).

A una solución en ácido acético (30 ml) del compuesto 2 (1 g) se añadió bromo (0,34 ml), y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Después de que la solución de reacción se concentrara, el residuo se lavó con una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se lavara con una solución salina saturada, la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (0,14 g).
EM m/z 307/309 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (26 mg) y el compuesto 6 (14 mg) se disolvieron en DMF (1 ml), seguido de la adición de bicarbonato sódico (7 mg) a eso, y la solución de la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. Después de que la solución se diluyera con acetato de etilo, la solución se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada. Después de que la fase orgánica se secase con sulfato sódico anhidro, la fase orgánica se filtró. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (2,6 mg).
EM m/z 372 [M+H]⁺, APCI(+).

25 Ejemplo de Referencia' 180

3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina



A una solución en etanol (75 ml) de 3-oxo-3-(2-piridinil)propanonitrilo (5 g) se añadieron una solución de monohidrato de hidrazida (2,49 ml) y ácido acético (2,50 ml) a temperatura ambiente, y la solución de la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 20 h. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. Después de que la fase orgánica se secase con sulfato sódico anhidro, la fase orgánica se filtró. Después de que el filtrado se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (2,51 g).
EM m/z 161 [M+H]⁺, APCI(+).

Se calentó DMF a 50 °C, y se añadió a eso ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (1,5 ml) y la solución se agitó. La mezcla se calentó a 70 °C, y se añadió a eso gota a gota oxiclorigo de fósforo (2,60 ml) durante 1 h. Después de que la mezcla se agitara durante 3 h, la solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (6 ml) y, a 0 °C, se añadieron lentamente el compuesto 2 (300 mg) y metóxido sódico (546 mg). Después de que la solución de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró el material insoluble y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (125 mg). EM m/z 265 [M+H]⁺, APCI(+).

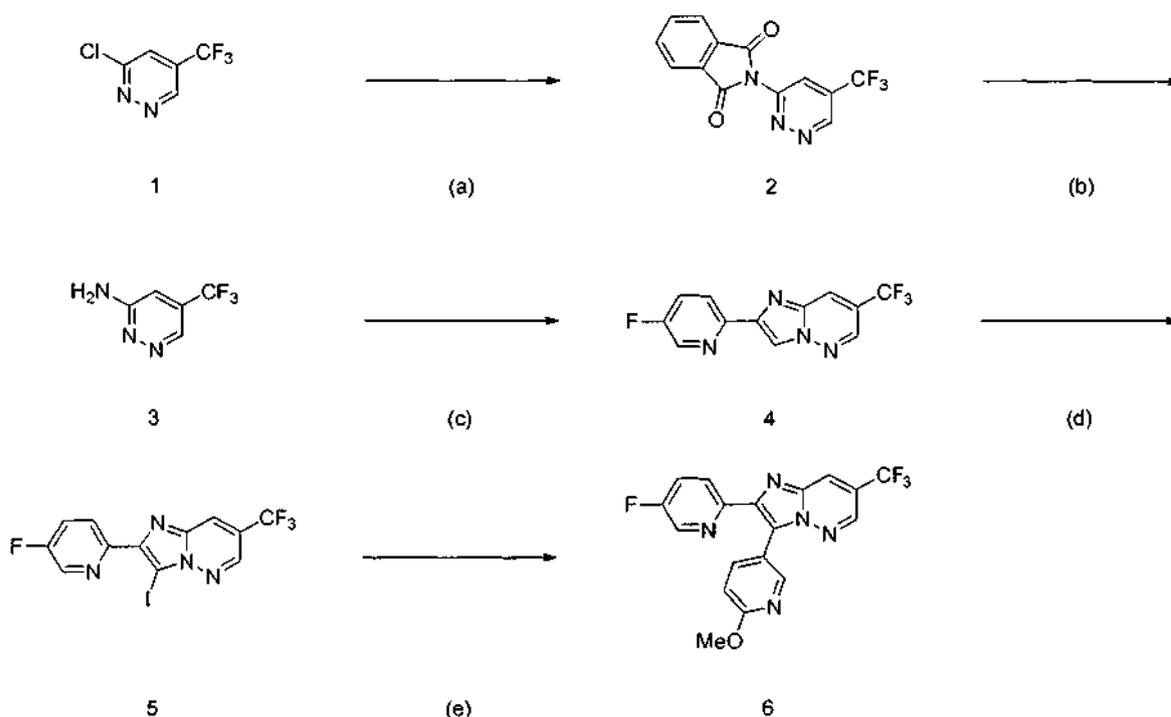
El compuesto 3 (122,5 mg) se disolvió en acetonitrilo, y se añadió N-yodosuccinimida (522 mg) en pequeñas porciones, seguido de agitación a 50 °C durante 3 h. Después de que la solución de reacción se diluyera con acetato de etilo, la solución se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (131,6 mg). EM m/z 391 [M+H]⁺, APCI(+).

En atmósfera de argón, el compuesto 4 (130,5 mg) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (2,6 ml), y a la solución se añadieron ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (73,4 mg), un complejo de cloruro de paladio y 1,1'-ferroceno bisdifenilfosfino ferroceno (23,4 mg) y carbonato potásico (88,4 mg), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20 h.

Después de que se filtrara el material insoluble con Celite, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (34,4 mg). EM m/z 372 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia' 181

2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina



A una solución en DMF (14 ml) del compuesto 1 (2 g) se añadió una sal de potasio de ftalimida (3,04 g), y la solución de reacción se calentó a 130 °C por irradiación de microondas, seguido de agitación durante 1,1 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (2,06 g). A una solución en 1,2-dimetoxietano (41 ml) del compuesto 2 (2,06 g) se añadió monohidrato de hidrazida al 80 % (17 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (0,71 g).
EM m/z 164 [M+H]⁺, APCI(+).

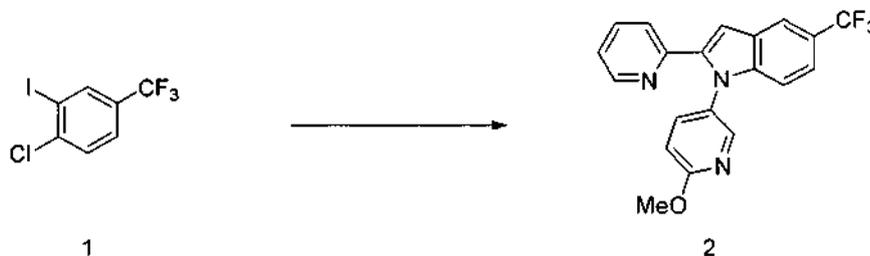
5 El compuesto 3 (270 mg) y bromhidrato de 2-bromo-1-(5-fluoro-piridin-2-il)-etanona (990 mg) se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (5 ml) y etanol (1 ml), y se añadió a eso bicarbonato sódico (1,39 g), y la solución de la mezcla se mantuvo a reflujo durante 20 h con calentamiento. Después de que la solución de reacción se concentrara, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. Después de que la fase orgánica se secase con sulfato sódico anhidro, la fase orgánica se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el
10 compuesto 4 (95,1 mg).
EM m/z 283 [M+H]⁺, APCI(+).

15 A una solución en acetonitrilo (2 ml) del compuesto 4 (92,2 mg), se añadió N-yodosuccinimida (221 mg), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron a eso acetonitrilo (2 ml), N-yodosuccinimida (221 mg) y ácido acético (1 gota), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (122 mg).
20 EM m/z 409 [M+H]⁺, APCI(+).

25 En atmósfera de argón, a una solución en 1,2-dimetoxietano (2,4 ml) del compuesto 5 (119,3 mg) se añadieron ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (67,1 mg), tetrakis-trifenilfosfina paladio (33 8 mg), y una solución acuosa de hidróxido sódico (5 mol/l, 117 µl), y la solución de la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Después de que la solución de la reacción se filtrara con Celite, la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (89,1 mg).
EM m/z 390 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia' 182

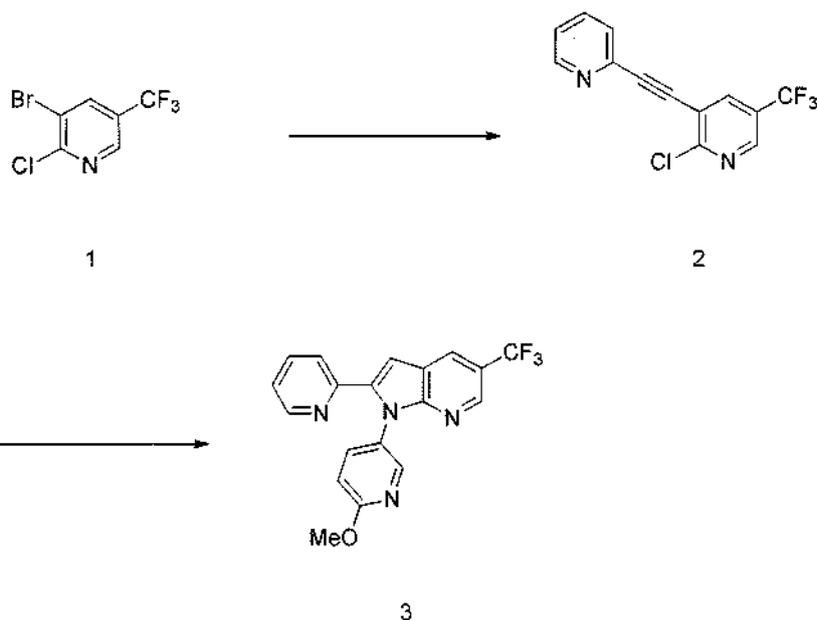
30 **1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-indol**



35 Se disolvió 4-cloro-3-yodobencenotrifluoruro (306 mg) en tolueno (3 ml), y a eso se añadieron 2-etinilpiridina (155 mg), yoduro de cobre (19,0 mg), cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolío (42,5 mg), ácido acético paladio (II) (22,5 mg) y carbonato de cesio (489 mg), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 3 h, la mezcla se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y a eso se añadieron 3-amino-6-metoxipiridina (149 mg) y t-butóxido potásico (168 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara todo el día y toda la noche, se mantuvo en reposo para enfriarse a
40 temperatura ambiente, y a la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y agua. Después de que se filtrara el material insoluble, la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (77,0 mg).
45 EM m/z 370 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia' 183

1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina



Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (260 mg), tetrakis-trifenilfosfina paladio (0) (23,1 mg), yoduro de cobre (19,0 mg), trietilamina (8 ml) y benceno (2 ml) se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 3 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y a eso se añadieron acetato de etilo y agua. Se filtró el material insoluble y, a continuación, la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se filtró y se concentró y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (78,9 mg).

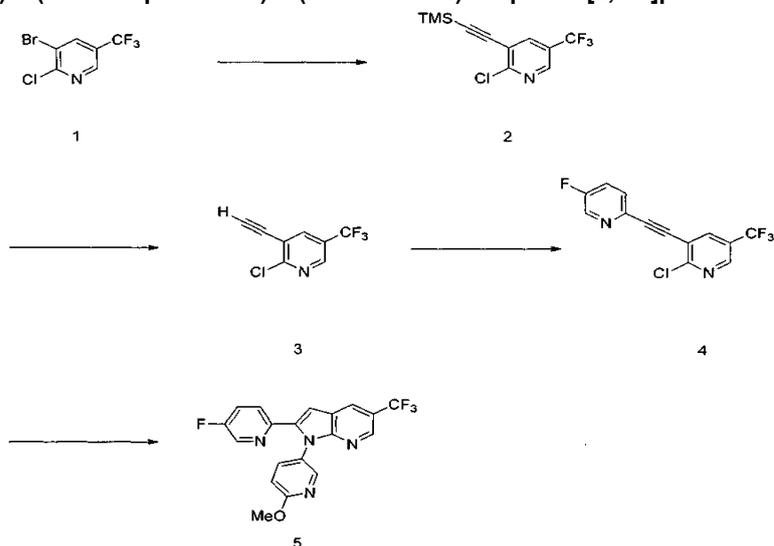
EM m/z 283/285 [M+H]⁺, APCI(+).

Una mezcla del compuesto 2 (40,0 mg), 3-amino-6-metoxipiridina (21,2 mg), ácido acético paladio (II) (1,6 mg), t-butóxido potásico (47,8 mg), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (3,0 mg) y tolueno (1 ml) se calentó a 100 °C. Después de 7 h, la mezcla de reacción se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se añadieron a eso acetato de etilo y agua. Después de que se filtrara el material insoluble, la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (11,3 mg).

EM m/z 370 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia' 184

2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



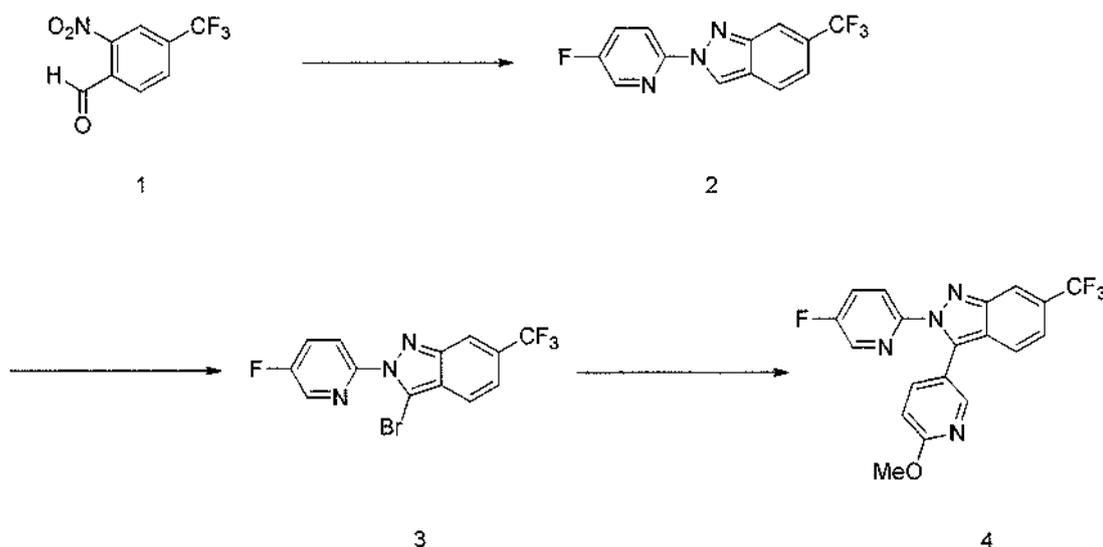
Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (260 mg), trimetilsililacetileno (98,2 mg), tetrakis-trifenilfosfina paladio (0) (23,1 mg), yoduro de cobre (3,8 mg), trietilamina (4 ml) y benceno (1 ml) se calentó a 60 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara toda la noche y todo el día, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró por destilación al vacío. Al residuo se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. A continuación, la fase orgánica se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (226 mg). El compuesto 2 (224 mg) se disolvió en THF (2 ml), y a eso se añadió una solución en HF (1 M, 1,2 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente.

Después de que la solución de reacción se agitara durante 1 h, se añadieron a eso acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (168 mg). Una mezcla del compuesto 4 (164 mg), 2-bromo-5-fluoro-piridina (168 mg), tetrakis-trifenilfosfina paladio (0) (18,4 mg), yoduro de cobre (3,0 mg), trietilamina (4 ml) y benceno (1 ml) se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 5 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente y, a continuación, el disolvente se retiró por destilación al vacío. Al residuo se añadieron acetato de etilo y agua y, a continuación, se filtró el material insoluble. Después de que la fase orgánica se separara, se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (79,2 mg).
EM m/z 301 [M+H]⁺, APCI(+).

Una mezcla de compuesto 4 (77,8 mg), 3-amino-6-metoxipiridina (38,6 mg), ácido acético paladio (II) (2,9 mg), t-butóxido potásico (87,2 mg), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (5,5 mg) y tolueno (1 ml) se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 6 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y a eso se añadieron acetato de etilo y agua. Después de que la fase orgánica se separara, se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (37,6 mg).
EM m/z 389 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia' 185

2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-2H-indazol



Se disolvió 2-nitro-4-(trifluorometil)benzaldehído (219 mg) en tolueno (4 ml), y a eso se añadió 2-amino-5-fluoropiridina (123 mg), y la solución de la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento. Después de que la solución se agitara durante 3 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró por destilación al vacío. Al residuo se añadió fosfito de trietilo (3 ml), y el residuo se calentó a 150 °C. Después de que el residuo se agitara durante 4 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto en bruto del compuesto 2. Al producto en bruto se añadió hexano (2 ml), y el material precipitado se recogió por filtración en forma del compuesto 2 (116 mg).

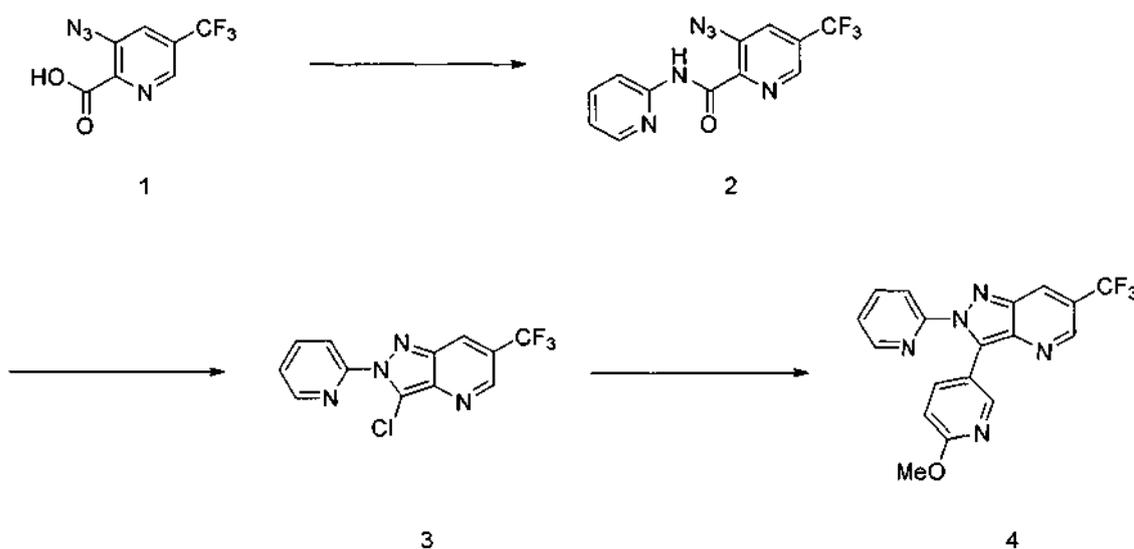
EM m/z 282 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (116 mg) se disolvió en ácido acético (1 ml), y a eso se añadió bromo (21 µl), seguido de calentamiento a 50 °C. Después de que la solución de la mezcla se agitara durante 1 h, a eso se añadieron ácido acético (2 ml) y bromo (42 µl), seguido de calentamiento a 80 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara todo el día y toda la noche, a eso se añadieron acetato de etilo, agua y una solución acuosa saturada con bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y, a continuación, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y con una solución salina saturada, y se secó sucesivamente con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (118 mg).
EM m/z 360/362 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (114 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml), y a eso se añadieron ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (72,8 mg), un complejo de cloruro de paladio 1,1'-ferroceno bisdifenilfosfina ferroceno (11,6 mg) y fosfato potásico (101 mg), seguido de calentamiento a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 4 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y a eso se añadieron acetato de etilo y agua. Después de que se filtrara el material insoluble, la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (108 mg).
EM m/z 389 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia' 186

3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina



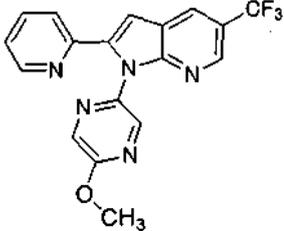
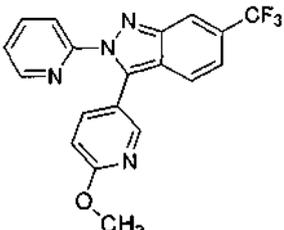
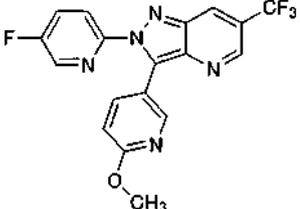
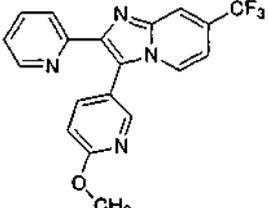
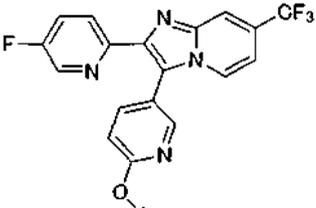
El compuesto 1 (165 mg) se disolvió en DMF (2 ml), y a eso se añadieron HATU (324 mg), 2-aminopiridina (80,3 mg) y diisopropiletilamina (149 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente todo el día y toda la noche. A la solución de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (208 mg).
EM m/z 309 [M+H]⁺, APCI(+).

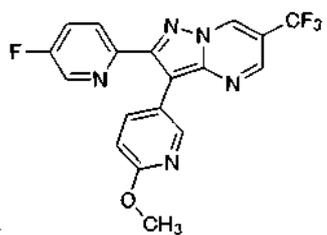
El compuesto 2 (50,0 mg) se disolvió en cloruro de tionilo (1 ml), y la solución se mantuvo a reflujo durante 7 h con calentamiento. Después de que la solución se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación al vacío. Al residuo se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y a continuación la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (11,2 mg).
EM m/z 299/301 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (28,5 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml), y a eso se añadieron ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (21,9 mg), un complejo de cloruro de paladio 1,1'-ferroceno bisdifenilfosfina ferroceno (7,0 mg) y fosfato potásico

- (30,4 mg), seguido de calentamiento 100 °C. Después de que la solución de la mezcla se agitara todo el día y toda la noche, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y a eso se añadieron acetato de etilo y agua. Después de que la fase orgánica se separara, la fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (20,5 mg).
 5 EM m/z 389 [M+H]⁺, APCI(+).

[Tabla 3]

Ejemplo de Referencia' 187		EM: 372 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 188		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 189		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 190		EM: 371 [M+H] ⁺ APCI
Ejemplo de Referencia' 191		EM: 389 [M+H] ⁺ APCI

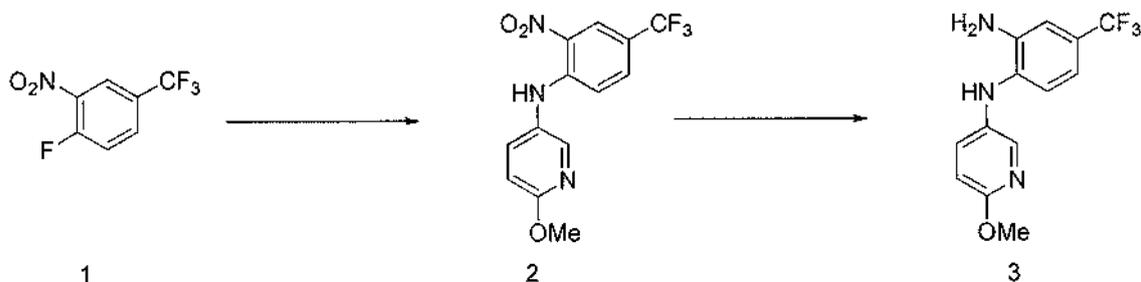
Ejemplo de Referencia' 192		EM: 390 [M+H] ⁺ APCI
-------------------------------	---	---------------------------------

[Ejemplos de Referencia]

5 A continuación se explican de forma específica los compuestos intermedios sintéticos de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, el alcance de la presente invención no queda limitado por los siguientes Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de Referencia 1

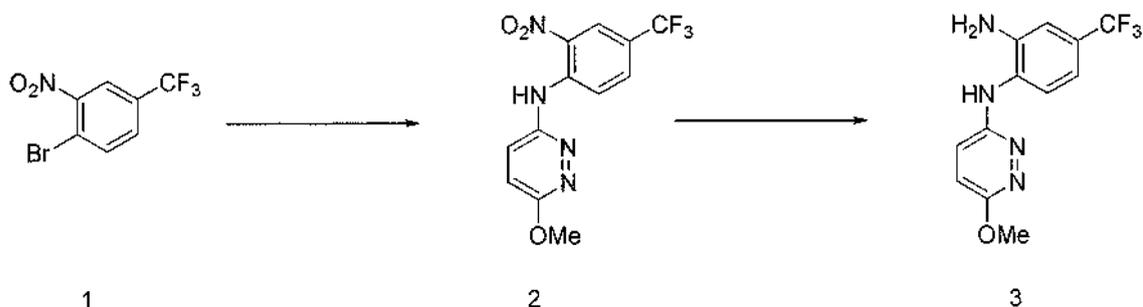
10 N¹-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



15 Se disolvió 4-fluoro-3-nitrobenzotrifluoruro (5,00 g) en DMSO (25 ml), y a eso se añadió 5-amino-2-metoxipiridina (2,97 g), seguido a continuación de calentamiento a 100 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 4 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a 0 °C, y a eso se añadieron agua (75 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Se recogió por filtración el sólido precipitado, y se obtuvo el compuesto 2 (7,11 g). El compuesto 2 (7,11 g) obtenido se suspendió en etanol (35 ml), y a eso se añadió paladio al 10 % sobre carbono (350 mg). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en atmósfera de nitrógeno. Después
20 de que se filtrara el material insoluble, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto 3 (3,11 g).
EM m/z 284 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia 2

25 N¹-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(trifluorometil)benceno-1,2-diamina



30 Se disolvió 4-bromo-3-nitrobenzotrifluoruro (47,9 g) en 1,2-dimetoxietano (100 ml), y a eso se añadieron 3-amino-6-metoxipiridazina (33,3 g), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (8,10 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (6,97 g) y fosfato potásico (67,6 g), seguido de calentamiento a 110 °C. Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 2 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y a continuación se filtró el material insoluble. Al filtrado se añadieron acetato de etilo (400 ml) y agua (400 ml) y, a continuación, la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico

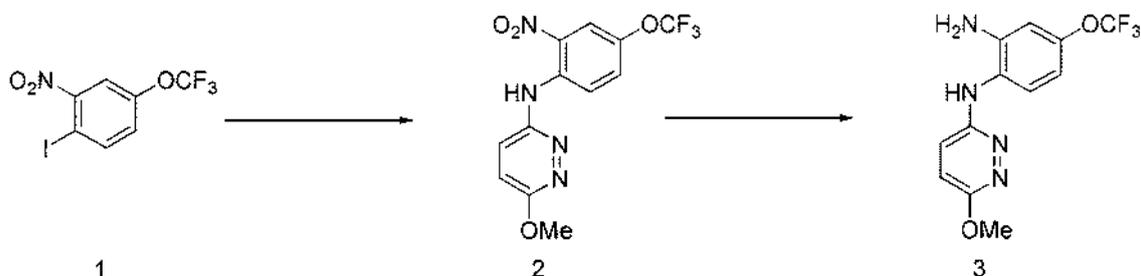
anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, se añadió etanol (400 ml) al residuo, y la solución se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de que la solución se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto 2 (36,3 g) por filtración y recogida de los precipitados.

EM m/z 315 [M+H]⁺, APCI(+).

5 El compuesto 2 (40,0 g) se suspendió en metanol (400 ml), y a eso se añadieron cloruro de hierro (III) (2,06 g), monohidrato de hidrazida (39,7 g) y carbón activo (4 g), y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 2 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente y, a continuación, se filtró el material insoluble y se lavó bien con una solución de cloroformo: metanol = 10: 1. Después
10 de que el filtrado se concentrara, se añadió a eso cloroformo (500 ml), y la solución se agitó todo el día y toda la noche. Se obtuvo un producto en bruto (25,3 g) del compuesto 3 por filtración y recogida de precipitados. El filtrado se concentró además, y después de un procedimiento similar al anterior, se obtuvo un producto en bruto (8,91 g) del compuesto 3. Los productos en bruto obtenidos se recogieron y se disolvieron en etanol (250 ml) con calentamiento. Después de que la solución se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se obtuvo el
15 compuesto 3 (29,3 g) por filtración y recogida de precipitados.
EM m/z 285 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia 3

20 N¹-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benceno-1,2-diamina



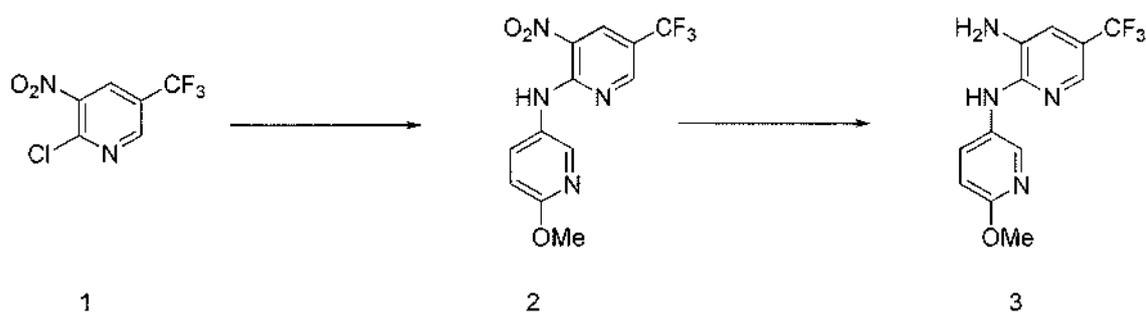
Se suspendieron en tolueno (20 ml) 2-nitro-4-(trifluorometoxi)-yodobenceno (2,0 g), 3-amino-6-metoxipiridazina (1,88
8 g), N,N'-dimetiletilendiamina (106 mg), fosfato potásico (2,55 g) y yoduro de cobre (114 mg), y la mezcla se calentó
25 a 100 °C. Después de que la mezcla se agitara todo el día y toda la noche, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se añadió a eso acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se separara, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (0,899 g).

30 EM m/z 331 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (0,899 g) se disolvió en metanol (14 ml), y a eso se añadieron cloruro de hierro (III) (88 mg), monohidrato de hidrazida (681 mg) y carbón activo (160 mg) y, a continuación, la solución se mantuvo a reflujo durante 2 h con calentamiento. La solución se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se filtró
35 el material insoluble. Después de que el filtrado se concentrara, se añadieron al residuo acetato de etilo, cloroformo y agua y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (0,714 g). EM m/z 301 [M+H]⁺, APCI(+).

40 Ejemplo de Referencia 4

N²-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina

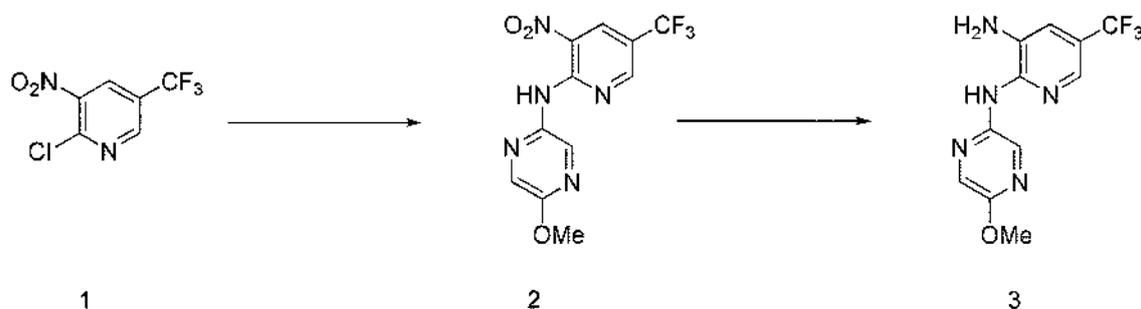


Se disolvió 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (8,90 g) en DMF (90 ml), y se añadieron a eso 5-amino-2-metoxipiridina (5,85 g) y carbonato potásico (6,51 g). Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente todo el día y toda la noche, se añadió agua a eso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato sódico. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, se añadió etanol (50 ml) para disolver el residuo con calentamiento. La solución se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se obtuvo el compuesto 2 (10,9 g) por filtración y recogida de precipitados. EM m/z 315 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (11,5 g) se suspendió en metanol (120 ml), y a eso se añadieron cloruro de hierro (III) (1,19 g), monohidrato de hidrazida (9,16 g) y carbón activo (1 g), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla se agitara durante 3 h, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se filtró el material insoluble y se lavó bien con metanol. Después de que el filtrado se concentrara, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, se añadieron al residuo acetato de etilo y n-heptano, y se obtuvo el compuesto 3 (10,9 g) por filtración y recogida de precipitados. EM m/z 285 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia 5

N²-(5-metoxipirazina-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina

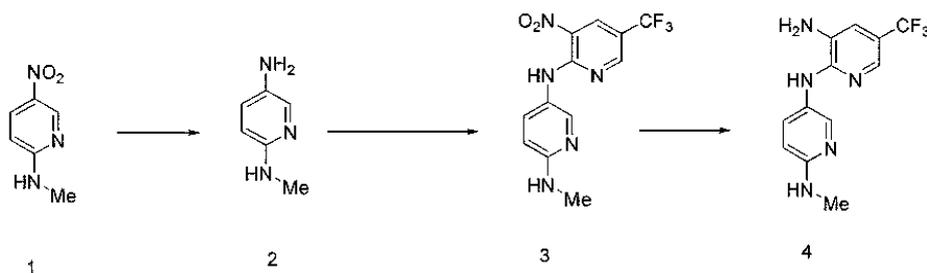


Se disolvió 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (500 mg) en 1,2-dimetoxietano (7,4 ml), y a eso se añadieron 5-metoxipirazina-2-amina (414 mg), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (101 mg), fosfato potásico (843 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (87 mg), y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de que la mezcla se agitara todo el día y toda la noche, se mantuvo en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, y se añadieron a eso agua y cloroformo. Después de que se filtrara el material insoluble, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (502 mg). EM m/z 316 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 2 (502 mg) se suspendió en metanol (16 ml), y a eso se añadieron carbón activo (100 mg), cloruro de hierro (III) (52 mg) y monohidrato de hidrazida (0,39 ml), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h con calentamiento. Después de que la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se filtró el material insoluble y se lavó bien con metanol. Después de que el filtrado se concentrara, se añadieron al residuo acetato de etilo, cloroformo y agua y, a continuación, la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (350 mg). EM m/z 286 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplo de Referencia 6

N²-[6-(metoxiamino)piridin-3-il]-5-(trifluorometil)piridin-2,3-diamina



Se suspendió 2-N-metilamino-5-nitropiridina (474 mg) en metanol (15,5 ml), y a eso se añadieron carbón activo (185 mg), cloruro de hierro (III) (100 mg) y monohidrato de hidrazida (0,75 ml) y, a continuación, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h con calentamiento. Después de que la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se filtró el material insoluble y se lavó bien con metanol. Después de que el filtrado se concentrara, se añadieron al residuo acetato de etilo, cloroformo, agua, cloruro sódico y carbonato potásico, y la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, se obtuvo una mezcla del compuesto 2. El residuo obtenido se disolvió en DMF (10,3 ml), se añadieron a eso 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (701 mg) y carbonato potásico (513 mg) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente todo el día y toda la noche. Se añadió agua a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó con sulfato de magnesio. Después de que la fase orgánica se filtrara y se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (483 mg).
EM m/z 314 [M+H]⁺, APCI(+).

El compuesto 3 (483 mg) se disolvió en metanol (15 ml), y a eso se añadieron carbón activo (100 mg), cloruro de hierro (III) (50 mg) y monohidrato de hidrazida (0,37 ml), y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h con calentamiento. Después de que la mezcla se mantuviera en reposo para enfriarse a temperatura ambiente, se filtró el material insoluble y se lavó bien con metanol. Después de que el filtrado se concentrara, se añadieron al residuo acetato de etilo, cloroformo y agua, y la fase orgánica se separó. Después de que la fase orgánica se concentrara, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (173 mg).
EM m/z 284 [M+H]⁺, APCI(+).

Ejemplos experimentales

1. Actividad inhibidora de agregación de plaquetas

Se tomó una muestra de sangre de una cobaya usando un volumen 1/10 de una solución al 3,8 % de citrato sódico como inhibidor de la agregación plaquetaria, y se separó el plasma rico en plaquetas (PRP) por centrifugación de la muestra de sangre a 1100 rpm durante 10 min. Después de fraccionar el PRP en la capa superior, la capa inferior se centrifugó a 3000 rpm durante 10 min para fraccionar el plasma pobre en plaquetas (PPP). A 100 µl de PRP, se añadió 1 µl de solución de cada compuesto, y después de mantenerse en reposo a 37 °C durante 1 min, la mezcla se agitó a 37 °C durante 1 min con un agitador. A continuación, se añadieron a eso 11 µl de colágeno, ristocetina, o ADP para inducir la agregación de plaquetas. Se midió la capacidad de agregación de plaquetas usando un equipo mCM Hematolaser 313 M (L-M-S Inc.). Basándose en la suposición de que la transmitancia de luz del PPP corresponde a un valor de coagulación de un 100 %, se determinó la velocidad de agregación para cada concentración del compuesto y, a continuación, se calculó el valor de CI₅₀ a partir de la misma.

[Actividades inhibidoras de agregación de plaquetas: agregación de plaquetas inducida por colágeno]

40

[Tabla 4-1]

	CI ₅₀ µM
Ejemplo 1	0,033
Ejemplo 2	0,18
Ejemplo 3	0,032
Ejemplo 4	0,021
Ejemplo 5	0,089
Ejemplo 6	0,257
Ejemplo 7	0,025
Ejemplo 8	0,15
Ejemplo 9	0,15
Ejemplo 10	0,018
Ejemplo 11	0,13
Ejemplo 12	0,23
Ejemplo 13	0,042
Ejemplo 14	0,2
Ejemplo 15	0,28

ES 2 574 253 T3

	Cl ₅₀ μM
Ejemplo 17	0,11
Ejemplo de Ref.' 18	0,49
Ejemplo 19	10,4
Ejemplo 20	0,062
Ejemplo 21	0,13
Ejemplo de Ref.' 23	4,47
Ejemplo 24	0,05
Ejemplo 27	0,19
Ejemplo 31	0,25
Ejemplo 35	0,044
Ejemplo 36	0,049
Ejemplo de Ref.' 37	2,38
Ejemplo 40	0,33
Ejemplo de Ref.' 49	15
Ejemplo 52	0,054
Ejemplo 53	0,057
Ejemplo 54	0,19
Ejemplo 55	0,084
Ejemplo 56	0,047
Ejemplo 58	0,17
Ejemplo 62	0,017
Ejemplo 67	0,17
Ejemplo 71	0,078
Ejemplo 72	0,18
Ejemplo 73	0,08
Ejemplo 75	0,2
Ejemplo 81	0,22
Ejemplo 88	0,12
Ejemplo 89	0,053
Ejemplo 90	0,06
Ejemplo 94	0,19
Ejemplo 107	0,066
Ejemplo 108	0,21
Ejemplo 109	0,095
Ejemplo 110	0,13
Ejemplo 118	0,24
Ejemplo 122	0,034
Ejemplo 125	0,029
Ejemplo 126	0,194

ES 2 574 253 T3

	CI ₅₀ μM
Ejemplo 130	0,177
Ejemplo 139	0,06
Ejemplo 144	0,03

[Tabla 4-2]

	CI ₅₀ μM
Ejemplo 145	0,074
Ejemplo 146	0,078
Ejemplo 147	0,026
Ejemplo 148	0,081
Ejemplo 149	0,23
Ejemplo 150	0,205
Ejemplo 151	0,024
Ejemplo 152	0,086
Ejemplo 153	0,291
Ejemplo 154	0,129
Ejemplo 155	0,029
Ejemplo 156	0,076
Ejemplo 157	0,074
Ejemplo 158	0,06
Ejemplo 159	0,028
Ejemplo 160	0,163
Ejemplo 161	0,268
Ejemplo 162	0,185
Ejemplo 163	0,125
Ejemplo 164	0,161
Ejemplo 165	0,203
Ejemplo 166	0,316
Ejemplo 167	0,157
Ejemplo 168	0,259
Ejemplo 169	0,123
Ejemplo 170	0,279
Ejemplo 171	0,091
Ejemplo 172	0,275
Ejemplo 173	0,077
Ejemplo 174	0,084
Ejemplo 175	0,075
Ejemplo 176	0,055
Ejemplo 177	0,021
Ejemplo 178	0,094

ES 2 574 253 T3

	CI ₅₀ μM
Ejemplo de Ref.' 179	0,075
Ejemplo de Ref.' 180	0,055
Ejemplo de Ref.' 181	0,033
Ejemplo de Ref.' 182	0,116
Ejemplo de Ref.' 183	0,024
Ejemplo de Ref.' 184	0,017
Ejemplo de Ref.' 185	0,07
Ejemplo de Ref.' 186	0,016
Ejemplo de Ref.' 187	0,04
Ejemplo de Ref.' 188	0,03
Ejemplo de Ref.' 190	0,218
Ejemplo de Ref.' 191	0,79
Ejemplo de Ref.' 192	0,06

[Actividades inhibitoras de agregación de plaquetas: agregación de plaquetas inducida por Ristocetina]

[Tabla 5-1]

	CI ₅₀ μM
Ejemplo 1	0,1
Ejemplo 2	0,092
Ejemplo 3	0,032
Ejemplo 4	0,024
Ejemplo 7	0,06
Ejemplo 8	0,095
Ejemplo 9	0,14
Ejemplo 10	0,015
Ejemplo 11	0,057
Ejemplo 12	0,19
Ejemplo 13	0,041
Ejemplo 15	0,15
Ejemplo 17	0,16
Ejemplo de Ref.' 18	0,12
Ejemplo 20	0,21
Ejemplo 21	0,39
Ejemplo 24	0,13
Ejemplo 27	0,17
Ejemplo 31	0,87
Ejemplo 36	0,18
Ejemplo 40	0,17
Ejemplo 52	0,041
Ejemplo 53	0,042

ES 2 574 253 T3

	CI ₅₀ µM
Ejemplo 54	0,1
Ejemplo 55	0,06
Ejemplo 56	0,028
Ejemplo 58	0,28
Ejemplo 62	0,027
Ejemplo 67	0,23
Ejemplo 71	0,043
Ejemplo 72	0,13
Ejemplo 73	0,083
Ejemplo 75	0,38
Ejemplo 81	0,5
Ejemplo 88	0,08
Ejemplo 89	0,07
Ejemplo 90	0,02
Ejemplo 94	0,1
Ejemplo 107	0,035
Ejemplo 108	0,1
Ejemplo 109	0,023
Ejemplo 110	0,12
Ejemplo 122	0,04
Ejemplo 125	0,027
Ejemplo 126	0,09
Ejemplo 130	0,17
Ejemplo 139	0,086
Ejemplo 144	0,022

[Tabla 5-2]

	CI ₅₀ µM
Ejemplo 145	0,106
Ejemplo 146	0,066
Ejemplo 147	0,013
Ejemplo 150	0,205
Ejemplo 151	0,024
Ejemplo 152	0,086
Ejemplo 154	0,129
Ejemplo 155	0,029
Ejemplo 158	0,06
Ejemplo 159	0,028
Ejemplo 160	0,163
Ejemplo 167	0,135

ES 2 574 253 T3

	CI ₅₀ μM
Ejemplo 169	0,148
Ejemplo 173	0,085
Ejemplo 174	0,087
Ejemplo 175	0,075
Ejemplo 176	0,063
Ejemplo 177	0,011
Ejemplo 178	0,047
Ejemplo de Ref.' 179	0,034
Ejemplo de Ref.' 180	0,014
Ejemplo de Ref.' 181	0,027
Ejemplo de Ref.' 183	0,009
Ejemplo de Ref.' 186	0,009
Ejemplo de Ref.' 192	0,027

[Actividades inhibitoras de agregación de plaquetas: agregación de plaquetas inducida por ADP]

[Tabla 6-1]

	CI ₅₀ μM
Ejemplo 1	> 10
Ejemplo 3	> 10
Ejemplo 4	> 10
Ejemplo 7	> 10
Ejemplo 13	> 10
Ejemplo 14	> 10
Ejemplo 36	> 10
Ejemplo 40	> 10
Ejemplo 52	> 10
Ejemplo 62	> 10
Ejemplo 71	> 10
Ejemplo 88	> 10

5

[Tabla 6-2]

	CI ₅₀ μM			CI ₅₀ μM			CI ₅₀ μM
Ejemplo 147	> 10		Ejemplo 178	> 10		Ejemplo de Ref.' 183	> 10
Ejemplo 160	> 10		Ejemplo de Ref.' 179	> 10		Ejemplo de Ref.' 184	> 10
Ejemplo 167	> 10		Ejemplo de Ref.' 180	> 10		Ejemplo de Ref.' 185	> 10
Ejemplo 169	> 10		Ejemplo de Ref.' 181	> 10		Ejemplo de Ref.' 186	> 10
Ejemplo 177	> 10		Ejemplo de Ref.' 182	> 10		Ejemplo de Ref.' 192	> 10

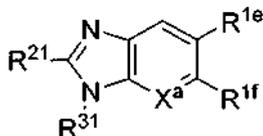
Aplicabilidad industrial

Los derivados heterocíclicos especificados de la presente invención exhiben acción antiplaquetaria, y pueden ser medicinas eficaces para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la acción.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula IIa:



5

donde

- 10 X^a es N, o CH,
 R^{1e} es un alquilo opcionalmente sustituido con un arilo o un halógeno; un alcoxi opcionalmente sustituido con un arilo, un halógeno o un cicloalquilo; un alquiltio opcionalmente sustituido con un arilo, un halógeno o un cicloalquilo; un alquenilo; ciano; un cicloalquilo; un halógeno; o un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos;
 R^{1f} es hidrógeno, un alquilo, un alcoxi, hidroxilo, ciano o un halógeno,
 R^{21} es un heteroarilo opcionalmente sustituido,
 R^{31} es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

20 donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un alquiltio opcionalmente sustituido; un alquenilo; un halógeno; ciano; un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; hidroxilo; un alcanóilo; un cicloalquilcarbonilo; un arilcarbonilo; nitro; un grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido; un arilo; o un heteroarilo, donde los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y alquiltio opcionalmente sustituido en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre: un alcoxi; un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y
donde los sustituyentes en el grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido se seleccionan entre: un alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o un alcoxi; un alcoxi; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y oxo; y
donde los sustituyentes del "heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido" en R^{31} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un alquiltio opcionalmente sustituido; un cicloalquilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un heteromonociclo alifático; o un halógeno, donde los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y alquiltio opcionalmente sustituido en R^{31} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre: un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{1e} es un alquilo sustituido con un halógeno o un alcoxi sustituido con un halógeno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{1e} es trifluorometilo o trifluorometoxi, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^{1f} es hidrógeno, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido; un alcoxi opcionalmente sustituido; un halógeno; ciano; un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; hidroxilo; nitro; o un grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido, donde
50 los sustituyentes del alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y alquiltio opcionalmente sustituido en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre: un alcoxi; un halógeno; hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y
donde los sustituyentes en el grupo heteromonocíclico alifático opcionalmente sustituido se seleccionan entre: un alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o un alcoxi; un alcoxi; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; y oxo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R^{21} son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, ciano, un carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, o nitro, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde los sustituyentes del "heteroarilo opcionalmente sustituido" en R²¹ son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un halógeno, o ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde los sustituyentes de los "heteroarilos de 6 miembros opcionalmente sustituidos" en R³¹ son 1-3 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde X^a es N, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre
- 15 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
2-(6-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol;
2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
N-metil-5-[2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]piridin-2-amina;
- 20 N,N-dimetil-5-[2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]piridin-2-amina;
6-[1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]nicotinonitrilo;
5-[3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazina-2-carbonitrilo; 2-(6-metoxipiridazin-3-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1H-pirrol-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2-(1H-imidazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 1,2-dipiridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 5-etil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol; 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1,2-bis(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 5-ciclopropil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol; 5-(ciclopropilmetoxi)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-1H-bencimidazol; 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 2-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(5-nitropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 6-cloro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 2-(5-etilpiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(4-metilpiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 1-[6-(metiltio)piridazin-3-il]-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 2-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol;
- 30 2-(5-metilisoxazol-3-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
2-(4-bromopiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
2-[1-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]nicotinonitrilo;
- 45 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(5-metilpirazina-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1,3-oxazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 50 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(6-metilpiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 55 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(5-metil-1,3-oxazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
6-[3-(6-metilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]nicotinonitrilo;
1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(5-metoxipirazina-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 60 6-isopropoxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
6-(difluorometoxi)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(trifluorometoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
5-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-N-metilpiridin-2-amina;
- 65 6-[3-[6-(metilamino)piridin-3-il]-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]nicotinonitrilo;
3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(1,3-oxazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

- 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1,3-oxazol-4-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol;
 5 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol;
 5-[3-(5-metoxipiridazin-2-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazina-2-carbonitrilo;
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol;
 2-(5-cloropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 10 1-(5-metoxipirazin-2-il)-2-piridin-2-il-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol;
 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol; 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol; 1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-(5-metilisoxazol-3-il)-5-(trifluorometoxi)-1H-bencimidazol; 3-(5-metoxipirazina-2-il)-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 6-etoxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2-(2-etil-1,3-oxazol-4-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-propoxi-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 6-isobutoxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-piridin-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina; 2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-6-(trifluorometoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
 25 6-(difluorometoxi-2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de apoplejía isquémica, síndrome coronario agudo, disfunción microvascular, enfermedad arterial periférica, arteriosclerosis obliterante, enfermedad cardiaca isquémica, microangiopatía trombótica, o angina inestable o estable.