

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 543**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2014 PCT/EP2014/065004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15007669**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2014 E 14738531 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3022210**

54 Título: **Nuevos derivados de azabenzimidazol**

30 Prioridad:

17.07.2013 EP 13176929

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HIMMELSBACH, FRANK;
LANGKOPF, ELKE;
WAGNER, HOLGER y
REDEMANN, FRANK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 669 543 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de azabenzimidazol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de azabenzimidazol que son agonistas de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a dichos compuestos para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que pueden estar influidas por la modulación de la función de la AMPK. En particular, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades metabólicas, tales como diabetes, más específicamente, diabetes mellitus de tipo 2, y afecciones asociadas a la enfermedad, incluyendo la resistencia a la insulina, la obesidad, enfermedades cardiovasculares y dislipidemia.

15 Antecedentes de la invención

Las enfermedades metabólicas son enfermedades provocadas por un proceso metabólico anómalo y pueden bien ser congénitas debido a una anomalía enzimática heredada o bien ser adquirida debido a una enfermedad de un órgano endocrino o fallo de un órgano metabólicamente importante tal como el hígado o el páncreas.

La diabetes mellitus es un proceso o estado de enfermedad derivado de múltiples factores causales y se define como una hiperglucemia crónica asociada con daños resultantes a órganos y disfunciones de procesos metabólicos. Dependiendo de su etiología, se diferencian varias formas de diabetes, que se deben o bien a una carencia de insulina absoluta (carencia o disminución de la secreción de insulina) o relativa. La diabetes mellitus de tipo I (DMID, diabetes mellitus insulino dependiente) generalmente se da en adolescentes menores de 20 años de edad. Se asume que es de etiología autoinmune, que lleva a una insulinitis con la posterior destrucción de células beta de los islotes de Langerhans, que son responsables de la síntesis de insulina. Además, en la diabetes autoinmune latente en adultos (DALA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001) las células beta se están destruyendo debido a un ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por las células de los islotes pancreáticos es muy baja, lo que da como resultado unos elevados niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia). La diabetes mellitus de tipo II generalmente se da en edades más avanzadas. Sobre todo se asocia con una resistencia a la insulina en el hígado y en los músculos esqueléticos, pero también con un defecto de los islotes de Langerhans. Los altos niveles de glucosa en sangre (y también los altos niveles de lípidos en sangre) a su vez llevan a un deterioro de la función de las células beta y a un aumento en la apoptosis de células beta.

La hiperglucemia persistente o controlada de manera inadecuada se asocia con un amplio rango de patologías. La diabetes es una enfermedad muy incapacitante, dado que hoy en día, los fármacos antidiabetes comunes no controlan los niveles de azúcar en sangre lo suficientemente bien como para evitar por completo la aparición de niveles altos o bajos de azúcar en sangre. Fuera del intervalo, los niveles de azúcar en sangre son tóxicos y provocan complicaciones a largo plazo, por ejemplo, retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. También alberga afecciones relacionadas, tales como obesidad, hipertensión, ictus, cardiopatía e hiperlipidemia, para las cuales, las personas con diabetes están sustancialmente en riesgo.

La obesidad se asocia con un elevado riesgo de enfermedades de seguimiento tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y elevada mortalidad. La diabetes (resistencia a la insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico", que se define como la relación entre varias enfermedades (también denominado síndrome X, síndrome de insulinoresistencia o cuarteto de la muerte). A menudo se dan en los mismos pacientes y son los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II y de enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que se requiere el control de los niveles lipídicos y de los niveles de glucosa para tratar la diabetes tipo II, la cardiopatía y otras manifestaciones del síndrome metabólico (véase, por ejemplo, Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).

La detección y la regulación celular del estado energético en respuesta al estrés ambiental y/o nutricional es altamente importante y la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es un principal contribuidor para esta tarea (Hardie et al. (2001) Bioessays 23: 1112; Kemp et al. (2003) Biochem. Soc. Transactions 31: 162). El agotamiento de energía celular lleva a la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que inhibe de este modo el consumo de ATP y regula positivamente las rutas de generación de ATP. A nivel celular, varios sustratos se regulan mediante la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) tal como la acetil-CoA-carboxilasa (ACC) y la HMG-CoA-reductasa (Carling et al. (1987) FEBS Letters 223: 217), la lipasa sensible a hormonas (Garton et al. (1989) Eur. J. Biochem. 179: 249), la malonil-CoA-descarboxilasa (Saha et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 24279) y la glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Muoio et al. (1999) Biochem. J. 338: 783).

La fosforilación de la ACC mediada por la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) lleva a la inhibición de la ACC, lo que después da como resultado una disminución de la síntesis de ácidos grasos mientes que aumenta la oxidación de ácidos grasos. La fosforilación e inhibición de HMG-CoA-reductasa mediada por proteína quinasa activada por AMP (AMPK) lleva a una disminución en la síntesis de colesterol. La síntesis de triacilglicerol y la

oxidación de ácidos grasos se regulan mediante la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) mediante la glicerol-3-fosfato aciltransferasa.

Además, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) estimula el transporte de glucosa en el músculo esquelético y regula la expresión de genes implicados en el metabolismo de ácidos grasos y de glucosa (Hardie et al. (2001) Bioessays 23: 1112; Kemp et al. (2003) Biochem. Soc. Transactions 31: 162). La homeostasis de la glucosa está mediada en el hígado y en el músculo por la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), en donde la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) lleva a un aumento en la asimilación de glucosa dependiente de GLUT 4 (Sakamoto et al. (2008) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 295: E29-E37; Karagounis et al. (2009) Int. J. Biochem. Cell Biol. 41: 2360-2363; Pehmøller et al. (2009) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 297: E665-E675).

Además de la regulación energética a nivel celular, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) también regula el metabolismo energético de todo el cuerpo. Independientemente del nivel de AMP celular, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) se puede activar por las hormonas derivadas de adipocitos leptina (Minokoski et al. (2002) Nature 415: 339) y adiponectina (Yamauchi et al. (2002) Nature Medicine 8: 1288).

A partir de los puntos tratados anteriormente, se espera que la activación *in vivo* de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) dé como resultado una estimulación hepática de la oxidación de ácidos grasos; la inhibición de la síntesis de colesterol, la lipogénesis y la síntesis de triglicéridos; la estimulación de la oxidación de ácidos grasos y la asimilación de glucosa en el músculo esquelético; la mejora de la acción de la insulina; el aumento en el gasto de energía y, por lo tanto, un descenso del peso corporal.

Objeto de la presente invención

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en lo sucesivo, en el presente documento, descritos como compuestos de fórmula I, en particular, nuevos derivados de azabenzimidazol, que son activos en relación con la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), notablemente son agonistas de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, en particular, nuevos derivados de azabenzimidazol, que tienen un efecto activador de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) *in vitro* y/o *in vivo* y poseen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas adecuadas para usarlos como medicamentos.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar agonistas eficaces de proteína quinasa activada por AMP (AMPK), en particular, para el tratamiento de trastornos metabólicos, por ejemplo diabetes, dislipidemia y/o obesidad.

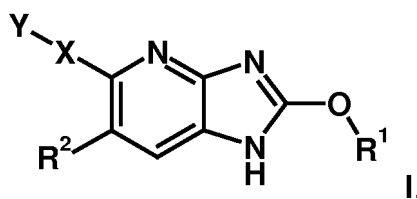
Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los objetos adicionales de la presente invención llegan a ser evidentes para un experto en la materia mediante la descripción anterior en el presente documento y en lo que sigue y mediante los ejemplos.

Los moduladores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) conocidos en la materia, por ejemplo, los compuestos desvelados en los documentos WO 2012033149 y WO 2012116145. Los derivados de azabenzimidazol de la presente invención pueden proporcionar varias ventajas, tales como una potencia mejorada, una elevada estabilidad metabólica y/o química, una alta selectividad y/o tolerancia y, en consecuencia, baja toxicidad, un riesgo reducido de provocar eventos adversos o efectos secundarios indeseables, y una solubilidad mejorada.

Sumario de la invención

En un primer aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la que

- 5 R^1 se selecciona entre el grupo R^1 -G1 que consiste en cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo, ambos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre HO-, NC-, HO₂C-, HO₂C-H₂C-, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O- y HO-alquil C_{1-4} -, en el que el heterociclilo representa un sistema de anillo saturado, mono, bi o espirocíclico que tiene de 5 a 10 átomos miembros de anillo de los cuales 1 o 2 miembros de átomos no vecinales son átomos de O;
- 10 R^2 se selecciona entre el grupo R^2 -G1 que consiste en F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-, en el que cualquier grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de F;
- 15 X se selecciona entre el grupo X-G1 que consiste en un enlace, un grupo heterociclilo divalente, un arileno y un grupo heteroarileno, en el que el heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-, y en el que dichos grupos arileno y heteroarileno están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO₂C-, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, F₃C- y F₃CO-;
- 20 Y se selecciona entre el grupo Y-G1 que consiste en un grupo cicloalquilo C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} , heterociclilo, arilo y heteroarilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre $R^S R^{S'}(O=)S=N-$, $R^S R^{S'}(O=)S=N$ -alquil C_{1-3} -, $R^S R^{S'}(O=)S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)$ -alquil C_{1-3} - y $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)=S=N-$, en el que dichos grupos cicloalquilo C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, alquil C_{1-4} - y alquil C_{1-4} -O-, y
- 25 en el que dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO₂C-, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, F₃C- y F₃CO-, y en el que R^N se selecciona entre H, NC-, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -C(=O)-, alquil C_{1-4} -O-C(=O)-, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, cicloalquil C_{3-7} -C(=O)-, heterociclilo, heterocicliil-CH₂-, heterocicliil-C(=O)-, arilo, aril-alquil C_{1-3} -, aril-C(=O)-, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-3} - y heteroaril-C(=O)-, y $R^{N'}$ se selecciona entre H, NC-, alquil C_{1-4} -, arilo, aril-alquil C_{1-3} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-3} -,
- 30 en el que cualquier grupo alquilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, alquil C_{1-3} -O-, (alquil C_{1-3})₂-N-, HO₂C-, alquil C_{1-3} -C(=O)- y alquil C_{1-3} -S(=O)₂-, y en el que cualquier grupo arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, HO-, NC-, HO₂C-, alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -O-, H₂N-, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3})₂-N- y alquil C_{1-3} -S(=O)₂-, y
- 35 en el que R^S y $R^{S'}$ se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, heterociclilo, heterocicliil-alquil C_{1-3} -, arilo, aril-CH₂-, heteroarilo y heteroaril-alquil C_{1-3} - en el que cualquier grupo alquilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquil C_{1-3} -O-, (alquil C_{1-3})₂-N-, HO₂C-, alquil C_{1-3} -C(=O)- y alquil C_{1-3} -S(=O)₂-, y en el que cualquier grupo arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, HO-, NC-, alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -O-, H₂N-, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3})₂-N- y alquil C_{1-3} -S(=O)₂-,
- 40 o R^S y $R^{S'}$, junto con el átomo de S al que están unidos estos grupos, forman un sistema de anillo monocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados entre -NR^{N'}- y O, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, HO-, alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -O-, H₂N-, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3})₂-N- y alquil C_{1-3} -S(=O)₂-, y
- 45 en el que $R^{N''}$ se selecciona entre H, H₃C-, H₅C₂- y ciclopropilo; un grupo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado que contiene un grupo -S(=O)(=N-R^{N'}), opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, HO-, NC-, alquil C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-, en el que R^N se define como se ha mencionado anteriormente en el presente documento;
- 50 en el que cualquier grupo heterociclilo mencionado anteriormente en el presente documento, si no se especifica lo contrario, representa un grupo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico condensado, puenteado o espiro que tiene de 5 a 12 átomos miembros del anillo de los cuales de 4 a 11 miembros del anillo son átomos de C y de 1 a 3 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados entre N y NR^{N''}, o 1 o 2 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados entre N y NR^{N''} y 1 miembro del anillo se selecciona entre
- 55 O y S(=O)_r con r = 0, 1 o 2, o 1 miembro del anillo es N y 2 miembros del anillo se seleccionan independientemente entre O y S(=O)_r con r = 0, 1 o 2, con la condición de que no se forme ningún enlace O-O, S-S o S-O,
- 60 en el que 1 miembro del anillo de CH₂ unido a un átomo de N miembro del anillo está opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-, y en el que $R^{N''}$ se define como se ha mencionado anteriormente en el presente documento;
- 65 en el que cualquier grupo arileno mencionado anteriormente en el presente documento representa un grupo arilo bivalente;
- en el que cualquier grupo heteroarileno mencionado anteriormente en el presente documento representa un grupo heteroarilo bivalente;

en el que cualquier grupo arilo mencionado anteriormente en el presente documento, si no se especifica lo contrario, representa un grupo monocíclico, aromático, carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar adicionalmente condensado a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado;

5 en el que cualquier grupo heteroarilo mencionado anteriormente en el presente documento, si no se especifica lo contrario, representa

tetrazolilo,
un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene

10

1 miembro del anillo seleccionado entre NR^{Nn} , O y S, o
1 N y 1 miembro del anillo seleccionado entre NR^{Nn} , O y S, o
1 NR^{Nn} , O o S y 2 N,

15

en el que R^{Nn} se define como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o

un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N; y

20 en el que cualquier definición mencionada anteriormente en el presente documento si no se especifica lo contrario, cualquier grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado, o una sal del mismo, particularmente las sales fisiológicamente aceptables del mismo con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, o las combinaciones de los mismos.

25 La expresión "opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de F" significa que ninguno o hasta sucesivamente todos los átomos de H enlazados a átomos de carbono del subresto o grupo respectivo pueden estar reemplazados por átomos de F, preferiblemente de 1 a 5 átomos de H o, de manera más preferida, de 1 a 3 átomos de H pueden estar reemplazados por átomos de F.

30 La expresión -G_n usada dentro de las definiciones está destinada a identificar el género n del sustituyente respectivo. Por ejemplo, $\text{R}^1\text{-G}_1$ define el género 1 del sustituyente R^1 .

35 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de fórmula general I o a una o más sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la invención, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

40 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones que están mediadas por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en un paciente que lo necesite caracterizado por que un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente.

45 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno metabólico, tal como diabetes, dislipidemia y/u obesidad, en un paciente que lo necesite, caracterizado por que se administra al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para un método terapéutico tal como se describe anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método terapéutico tal como se describe anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento. La presente divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales. La presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de enfermedades o afecciones que están mediadas por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

60 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula general I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y a uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Otros aspectos de la invención llegan a ser evidentes para el experto en la materia a partir de la memoria descriptiva y de la parte experimental tal como se describe anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento.

5 Descripción detallada

Salvo que se indique de otra forma, los grupos, residuos y sustituyentes, particularmente R^1 , R^2 , X e Y se definen de la manera anterior y más adelante en el presente documento. Si los residuos, sustituyentes o grupos aparecen varias veces en un compuesto, pueden tener el mismo significado o significados diferentes. Algunos significados preferidos de grupos individuales y sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención se darán más adelante en el presente documento. Cualquiera y cada una de estas definiciones puede combinarse con las otras.

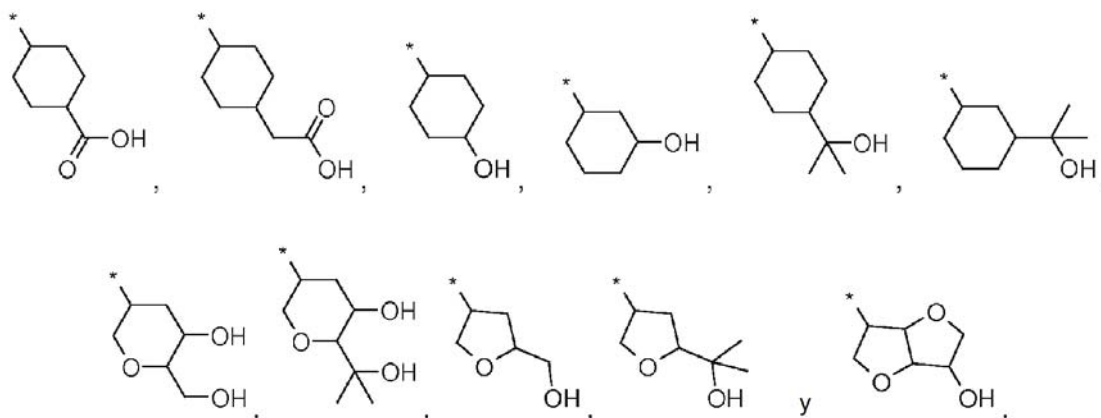
R^1 :

15 R^1 -G1:

El grupo R^1 se selecciona preferentemente entre el grupo R^1 -G1 como se ha definido anteriormente en el presente documento.

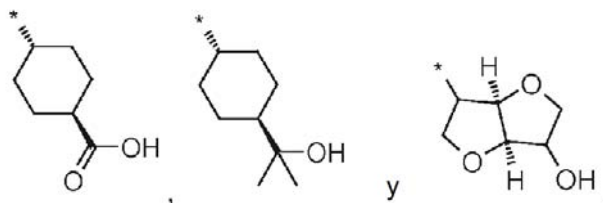
20 R^1 -G2:

De acuerdo con una realización, el grupo R^1 se selecciona entre el grupo R^1 -G2 que consiste en



25 R^1 -G3:

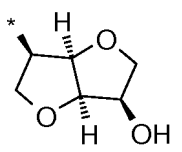
De acuerdo con una realización, el grupo R^1 se selecciona entre el grupo R^1 -G3 que consiste en



30 R^1 -G4:

De acuerdo con la realización R^1 -G4, el grupo R^1 es

35 R^2 :



R^2 -G1:

El grupo R^2 se selecciona preferentemente entre el grupo R^2 -G1 como se ha definido anteriormente en el presente documento.

R^2 -G2:

5 En otra realización, el grupo R^2 se selecciona entre el grupo R^2 -G2 que consiste en F, Cl, H_3C -, H_3C -O-, F_3C - y F_3C -O-.

R^2 -G3:

10 En otra realización, el grupo R^2 se selecciona entre el grupo R^2 -G3 que consiste en Cl, H_3C - y F_3C -.

R^2 -G4:

15 En otra realización, el grupo R^2 se selecciona entre el grupo R^2 -G4 que consiste en Cl y H_3C -.

X:

X-G1:

20 El grupo X se selecciona preferiblemente entre el grupo X-G1 como se ha definido anteriormente en el presente documento.

X-G2:

25 En otra realización, el grupo X se selecciona entre el grupo X-G2 que consiste en un enlace, un piperidinilo divalente, un piperazinilo divalente, un grupo fenileno, piridinileno, pirimidinileno y piridazinileno,

30 en el que dicho grupo piperidinilo y piperazinilo divalente está opcionalmente sustituido con F, H_3C - o H_3C -O-, y en el que dichos grupos fenileno, piridinileno, pirimidinileno y piridazinileno están opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, NC-, HO_2C -, H_3C -, H_3C -O-, F_3C - o F_3CO -.

X-G3:

35 En otra realización, el grupo X se selecciona entre el grupo X-G3 que consiste en un enlace, un piperazinilo divalente, un fenileno y un grupo piridinileno, enlazado a través de las posiciones para y opcionalmente sustituido con F o H_3C -.

X-G4:

40 En otra realización, el grupo X se selecciona entre el grupo X-G4 que consiste en un enlace, un piperazinilo divalente y un grupo fenileno, ambos enlazados a través de posiciones para.

X-G5:

45 En otra realización, el grupo X se selecciona entre el grupo X-G5 que consiste en un piridinileno y un grupo pirimidinileno, ambos enlazados a través de posiciones para.

Y:

Y-G1:

50 El grupo Y se selecciona preferiblemente entre el grupo Y-G1 como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Y-G2a:

60 En otra realización, el grupo Y se selecciona entre el grupo Y-G2a que consiste en ciclohexilo, ciclohexenilo, piperidinilo, fenilo, piridinilo y pirimidinilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre $R^S R^{S_1}(O=)S=N-$, $R^S R^{S_1}(O=)S=N$ -alquil C_{1-3} -, $R^S R^{S_1}(O=)S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)$ -alquil C_{1-3} - y $R^S R^{S_1}(R^{N_1}-N=)S=N-$,

65 en el que R^N , R^{N_1} y R^S y R^{S_1} se definen como se ha mencionado bajo Y-G1, y en el que dichos grupos ciclohexilo, ciclohexenilo, piperidinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con F, H_3C - y H_3C -O-, y en el que dichos grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, NC-, HO_2C -, H_3C -, H_3C -O-, F_3C - o F_3CO -.

Y-G2b:

5 En otra realización, el grupo Y se selecciona entre el grupo Y-G2b que consiste en un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido con F, H₃C- y H₃C-O-, en el que obligatoriamente un miembro del anillo es un grupo -S(=O)(=N-R^N)- y opcionalmente un miembro del anillo es un grupo -NR^{N'}-, en el que R^N y R^{N'} se definen como se ha mencionado anteriormente bajo Y-G1.

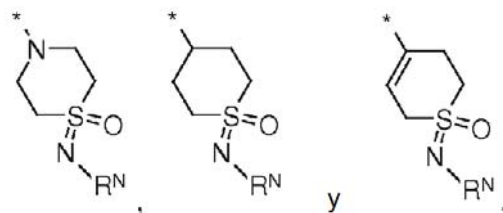
Y-G3a:

10 En otra realización, el grupo Y se selecciona entre el grupo Y-G3a que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre R^SR^{S'}(O=)S=N-, R^SR^{S'}(O=)S=N-CH₂-, R^SR^{S'}(O=)S=N-C(=O)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-CH₂- y R^SR^{S'}(R^{N'}-N=)S=N-,

15 en el que R^N se selecciona entre H, NC-, H₃C-, (CH₃)₃C-O-C(=O)-, F₃C-C(=O)-, y R^{N'} es H, en el que R^S y R^{S'} se seleccionan independientemente entre H₃C-, H₅C₂-, (H₃C)₂CH-, ciclopropilo, tetrahidropirranilo, fenilo y piridinilo, o R^S y R^{S'} unidos entre sí se seleccionan entre -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- y -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, y
 20 en el que cualquiera de los grupos ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo mencionados bajo Y o R^S y R^{S'} opcionalmente están sustituidos con F, H₃C- o H₃C-O-.

Y-G3b:

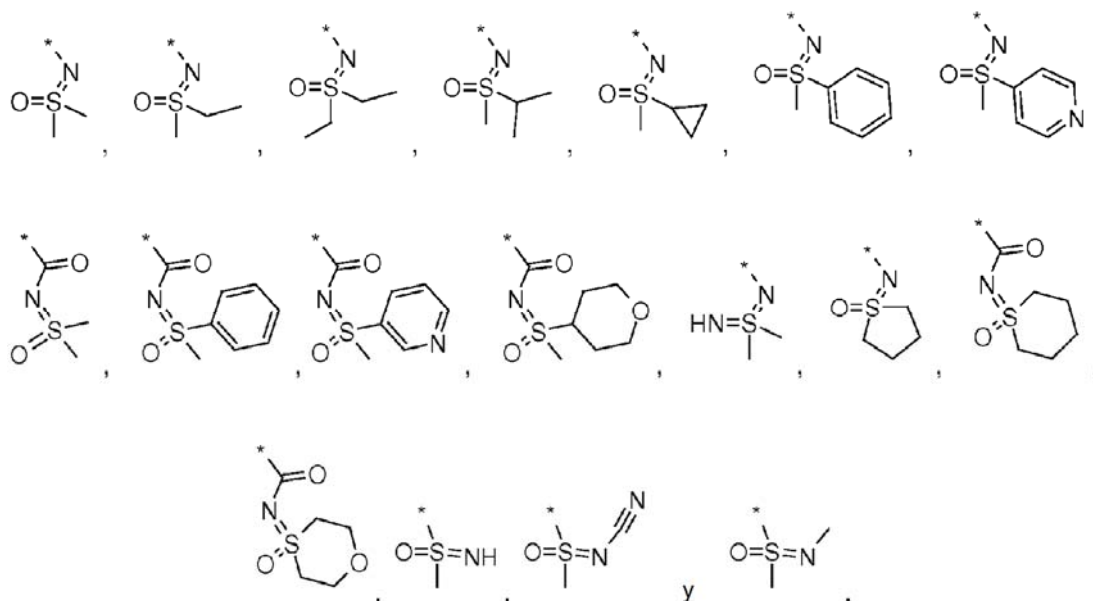
25 En otra realización, el grupo Y se selecciona entre el grupo Y-G3b que consiste en



en el que R^N se selecciona entre H, NC-, H₃C-, (H₃C)₃C-O-C(=O)- y F₃C-C(=O)-.

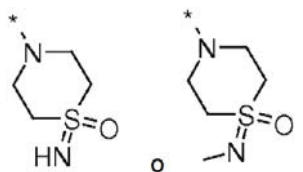
Y-G4a:

30 De acuerdo con una realización Y-G4a, el grupo Y es fenilo o piridinilo, ambos obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre



Y-G4b:

De acuerdo con una realización Y-G4b, el grupo Y es



5 Y-G5a:

En otra realización, el grupo Y se selecciona entre el grupo Y-G5a que consiste en un grupo heterociclilo bicíclico condensado, parcialmente insaturado que tiene de 8 a 10 átomos miembros del anillo, de los cuales de 6 a 8 miembros del anillo son átomos de C y 1 o 2 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados entre N y NR^{Nn},

10 en el que un miembro de anillo insaturado (preferiblemente un anillo fenilo o piridinilo) como parte del grupo heterociclilo bicíclico condensado está obligatoriamente sustituido con un grupo seleccionado entre R^SR^{S'}(O=)S=N- o R^SR^{S'}(O=)S=N-CH₂-,

15 en el que R^S y R^{S'} se seleccionan independientemente entre H₃C-, H₅C₂- y (H₃C)₂CH-, R^N se selecciona entre H, NC- y H₃C-, y

en el que R^{Nn} se selecciona entre H, H₃C- y H₅C₂-.

Y-G5b:

20 En otra realización, el grupo Y se selecciona entre el grupo Y-G5b que consiste en un grupo heterociclilo saturado, bicíclico condensado o puentado que tiene de 8 a 10 átomos miembros del anillo, de los cuales de 6 a 8 miembros del anillo son átomos de C y 1 miembro del anillo es un heteroátomo seleccionado entre N y NR^{Nn} y 1 miembro de anillo de CH₂ está reemplazado por un grupo -S(=O)(=N-R^N)-,

25 en el que R^N se selecciona entre H, NC- y H₃C-, y

en el que R^{Nn} se selecciona entre H, H₃C- y H₅C₂-.

Y-G6:

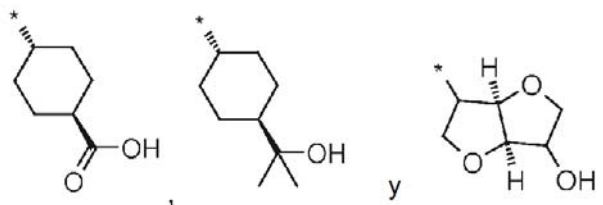
30 De acuerdo con una realización Y-G6, el grupo Y es pirazinilo o pirazidinilo, ambos obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre R^SR^{S'}(O=)S=N- o R^SR^{S'}(O=)S=N-CH₂-, en el que R^S y R^{S'} se seleccionan independientemente entre H₃C-, H₅C₂- y (H₃C)₂CH-, R^N se selecciona entre H, NC- y H₃C-.

35 En la siguiente tabla se exponen ejemplos de realizaciones subgenéricas preferidas (E) de acuerdo con la presente invención, en la que cada grupo de sustituyentes de cada realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente en el presente documento y en la que todos los otros sustituyentes de la fórmula I se definen de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente en el presente documento:

Realización	R ¹ -	R ² -	X-	Y-
E-1	R ¹ -G1	R ² -G1	X-G1	Y-G1
E-2	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G1	Y-G1
E-3	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G2	Y-G2a
E-4	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G1	Y-G3a
E-5	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G3a
E-6	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G3a
E-7	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G3a
E-8	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G4a
E-9	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G4a
E-10	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G4a
E-11	R ¹ -G4	R ² -G3	X-G3	Y-G4a

Realización	R ¹ -	R ² -	X-	Y-
E-12	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G2	Y-G2b
E-13	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G1	Y-G3b
E-14	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G3b
E-15	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G3b
E-16	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G3b
E-17	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G4b
E-18	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G4b
E-19	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G4b
E-20	R ¹ -G4	R ² -G3	X-G3	Y-G4b
E-21	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G3a
E-22	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G4a
E-23	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G3	Y-G4a
E-24	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G3b
E-25	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G4b
E-26	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G3	Y-G4b
E-27	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G5a
E-28	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	Y-G5a
E-29	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G5	Y-G3a
E-30	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G5	Y-G4a
E-31	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	YG5b
E-32	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	YG5b
E-33	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	YG6
E-34	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	YG6

De acuerdo con una realización E-21, se prefieren aquellos compuestos de fórmula I, en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en



5

R² se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y H₃C-;

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un piperazinilo divalente, fenileno y un piridinileno, enlazados a través de posiciones para y opcionalmente sustituidos con F o H₃C-;

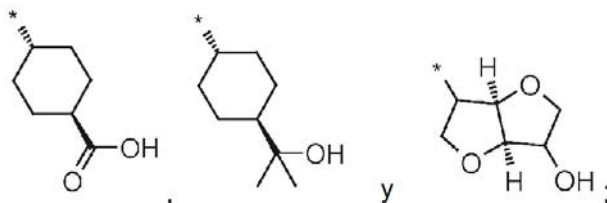
10 Y se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre R^SR^{Si}(O=)S=N-, R^SR^{Si}(O=)S=N-CH₂-, R^SR^{Si}(O=)S=N-C(=O)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-CH₂- y R^SR^{Si}(R^N-N=)S=N-,

15 en el que R^N se selecciona entre H, NC-, H₃C-, (CH₃)₃C-O-C(=O)-, F₃C-C(=O)- y R^N es H, y en el que R^S y R^{Si} se seleccionan independientemente entre H₃C-, H₅C₂-, (H₃C)₂CH-, ciclopropilo, tetrahidropiraniilo, fenilo y piridinilo, o R^S y R^{Si} unidos entre sí se seleccionan entre -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- y -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, y en el que cualquiera de los grupos ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo mencionados bajo Y o R^S y R^{Si} opcionalmente están sustituidos con F, H₃C- o H₃C-O-,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con una realización E-24, se prefieren aquellos compuestos de fórmula I, en la que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

5

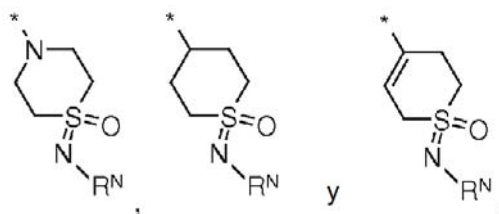


R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y H_3C- ;

10

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un piperazinilo divalente, fenileno y piridinileno, enlazados a través de posiciones para y opcionalmente sustituidos con F o H_3C- ;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en



15

en el que R^N se selecciona entre H, $NC-$, H_3C- , $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$ y $F_3C-C(=O)-$, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

Más adelante en el presente documento, en la sección experimental, se describen compuestos particularmente preferidos, incluyendo sus tautómeros y estereoisómeros, las sales de los mismos o cualquiera de los solvatos o hidratos de los mismos.

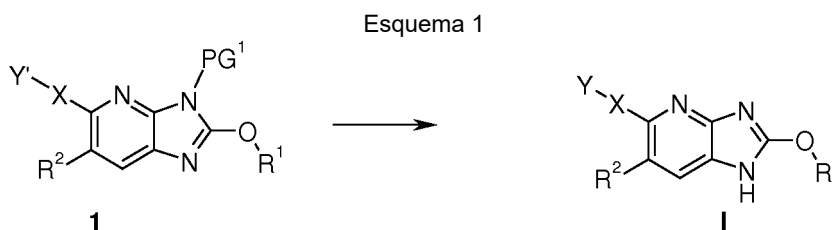
25

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus intermedios pueden obtenerse usando métodos de síntesis que son conocidos para el experto en la técnica y se describen en la bibliografía de síntesis orgánicas. Preferiblemente, los compuestos se obtienen análogamente a los métodos de preparación ilustrados más completamente más adelante en el presente documento, en particular como se describe en la sección experimental. En algunos casos, la secuencia adoptada en la realización de los esquemas de reacción puede variarse. También pueden usarse variantes de estas reacciones que son conocidas para el experto pero no se describen aquí en detalle. Los procesos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención se harán evidentes para el experto al estudiar los esquemas que siguen. Los compuestos de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse por métodos que se describen en la bibliografía o en el presente documento, o pueden prepararse de una manera análoga o similar. Antes de realizar la reacción, cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden escindirse de nuevo en cualquier etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción usando métodos familiares para el experto.

35

Preferiblemente, se accede a los compuestos de la invención I a partir de un precursor 1 que porta el nitrógeno de imidazopiridina protegida (Esquema 1); R^1 , R^2 , X e Y tienen el significado como se define anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento. El grupo protector de bencilo se escinde ventajosamente usando hidrógeno en presencia de un metal de transición, preferiblemente paladio sobre carbono en un disolvente, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano. Los grupos bencilo que portan grupos donadores de electrones en el anillo de fenilo, tal como metoxi, también pueden retirarse en condiciones ácidas, tales como H_2SO_4 , CF_3CO_2H , $MeSO_3$. Los derivados de amino-acetal pueden escindirse en condiciones ácidas, tales como HCl, H_2SO_4 , CF_3CO_2H , $MeSO_3$, $KHSO_4$, HCO_2H , $BF_3 \cdot OEt_2$, en un disolvente, tal como diclorometano, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos de -10 a 100 °C. Además de escindirse en condiciones ácidas, los derivados de amino-acetal que portan un grupo $Si(CH_3)_3$ también pueden escindirse en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio.

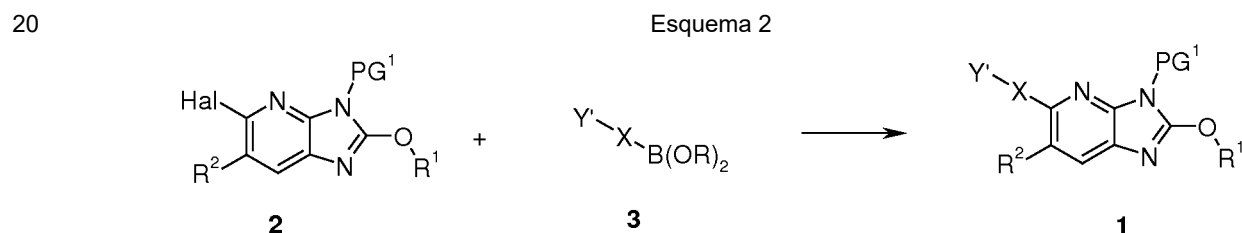
45



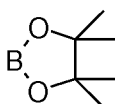
5 $PG^1 = CH_2$ -fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos OCH_3 ;
 CH_2 -O-alquilo C_{1-3} , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con $Si(CH_3)_3$ $Y' = Y$ o $Y-PG^2$

10 El átomo de N del resto sulfoximina o sulfondiimina dentro de Y puede protegerse con un grupo protector adecuado PG^2 , por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonilo, acetilo o 2,2,2-trifluoroacetilo. El grupo protector PG^2 se retira junto con PG^1 en una etapa de reacción o en una etapa de desprotección adicional, dependiendo de la naturaleza de PG^1 y PG^2 . El grupo protector de terc-butiloxi-carbonilo puede escindirarse en condiciones ácidas, tales como HCl, H_2SO_4 , CF_3CO_2H , $MeSO_3H$, $KHSO_4$, HCO_2H , $BF_3 \cdot OEt_2$, en un disolvente, tal como diclorometano, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos de -10 a 100 °C. El grupo protector de trifluoroacetilo puede escindirarse en condiciones básicas, tales como NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOtBu, en un disolvente tal como agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos de -10 a 50 °C.

15 Los compuestos 1 pueden prepararse a partir de derivados de imidazopiridina 2 y derivados de ácido borónico 3 (Esquema 2); R^1 , R^2 , X e Y tienen el significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.



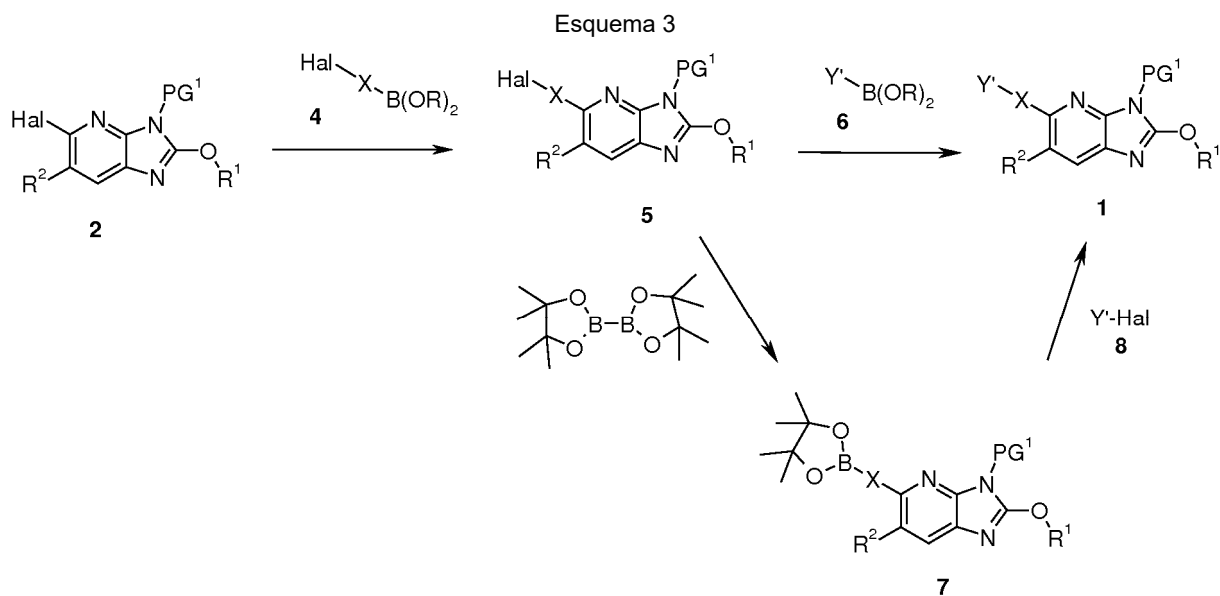
25 Hal = Cl, Br, I
 $B(OR)_2 = B(OH)_2$



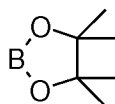
$PG^1 =$ como se define en el Esquema 1

30 La reacción se realiza preferiblemente con un catalizador derivado de paladio, por ejemplo complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II)- CH_2Cl_2 ($PdCl_2(dppf)xCH_2Cl_2$) en presencia de una base, por ejemplo carbonato sódico, en una mezcla de agua y tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida de 40 a 120 °C.

35 Como alternativa, los compuestos 1 pueden prepararse en un enfoque por etapas uniendo sucesivamente X e Y' a la imidazopiridina (Esquema 3) usando esencialmente las mismas condiciones de reacción que se describen para el Esquema 2; R^1 , R^2 , X e Y' tienen el mismo significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.



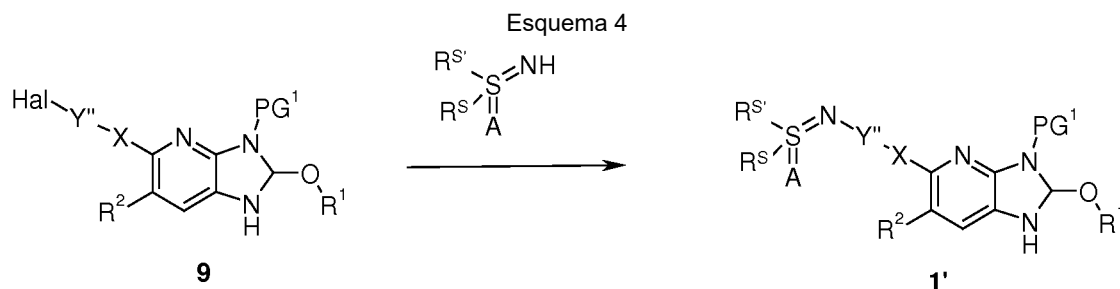
5 Hal = Cl, Br, I
 B(OR)₂ = B(OH)₂,



10 PG¹ = como se define en el Esquema 1

Si Y' representa un resto heterociclilo que contiene N, que está unido a X mediante un átomo de N, el intermedio 5 (Esquema 3) puede acoplarse directamente con el heterociclo Y' que contiene N para formar el enlace de carbono-nitrógeno. La reacción se realiza preferiblemente con un catalizador derivado de paladio, por ejemplo acetato de 2-(2'-di-terc-butilfosfina)bifenilopaladio (II), en presencia de una base, por ejemplo terc-butóxido sódico, en una mezcla de sodio terc-butanol y tolueno de 40 a 120 °C.

Los compuestos 1' que portan una sulfoximina o sulfondiimina unida mediante el nitrógeno a un grupo arilo o heteroarilo Y'' pueden prepararse a partir de compuestos de halógeno 9 mediante acoplamiento directo de la sulfoximina o sulfondiima (Esquema 4); R¹, R², X, Y, R^N, R^S y R^{Si} tienen el mismo significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.



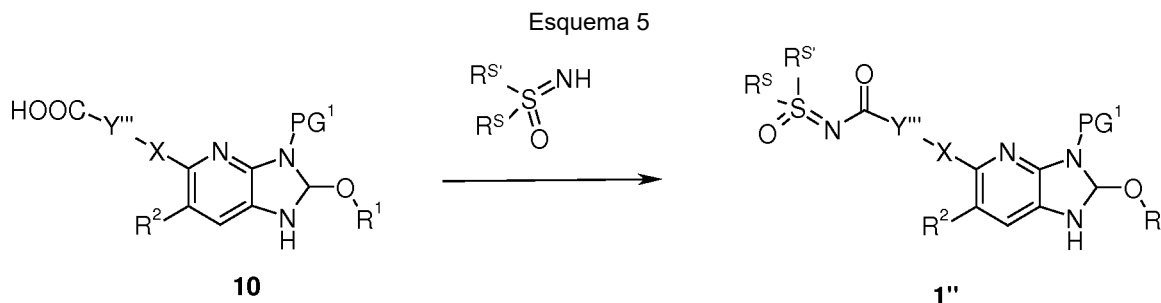
25 PG¹ = como se define en el Esquema 1
 Hal = Cl, Br, I
 A = O, NR^N
 (R^S)(R^{Si})S(=A)=N-Y'' representa Y

30 La reacción de acoplamiento se realiza preferiblemente con un catalizador derivado de paladio y un ligando adecuado, por ejemplo acetato de paladio (II) (2 mg) y 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo, o acetato de paladio (II) y 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico en presencia de una base, por ejemplo Cs₂CO₃ o terc-butóxido sódico en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano o tolueno de 40 a 120 °C.

35

Los compuestos 1'' que portan una sulfoximina unida mediante el nitrógeno a un carbonilo en Y''' pueden prepararse mediante la reacción de los derivados de ácido carboxílico correspondientes 10 con la sulfoximina (Esquema 5); R¹, R², X, Y, R^{Ni}, R^S y R^{Si} tienen el mismo significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.

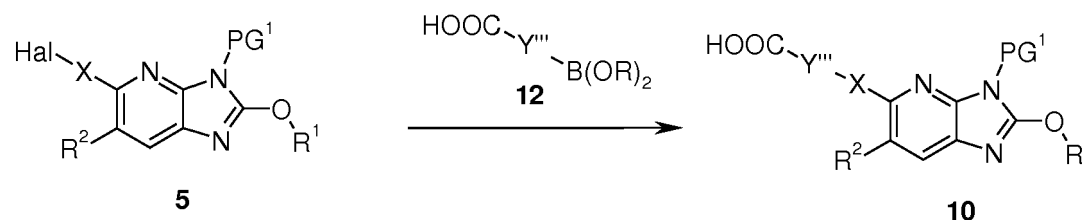
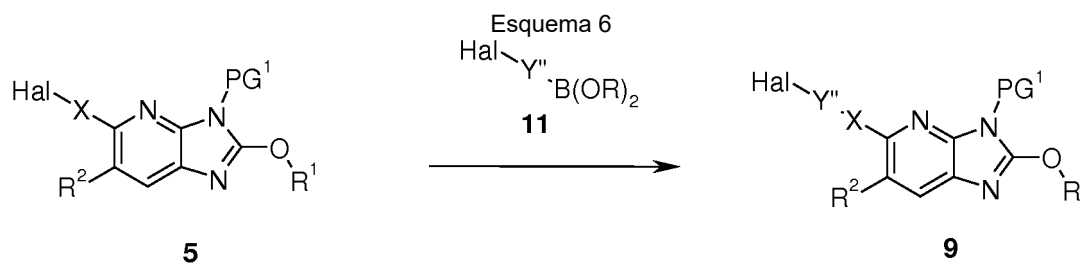
5



10 PG¹ = como se define en el Esquema 1
(R^S)(R^{Si})S(=O)=N-Y''' representa Y

15 La reacción se realiza preferiblemente con un reactivo de acoplamiento, por ejemplo 3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, hexafluorofosfato de (benzotriazo-1-iloxi)-tris(dimetilamino)-fosfonio, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)-fosfonio o clorhidrato de 1-etil-(3-(3-dimetilamino)propil)-carbodiimida en presencia de una base, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o diclorometano de 0 a 120 °C.

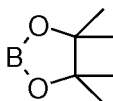
20 Los precursores 9 y 10 pueden prepararse por reacción de los derivados de ácido aril- o heteroarilborónico correspondientes 11 y 12 con el intermedio 5 (Esquema 6) usando esencialmente las mismas condiciones de reacción que se describen para el Esquema 2; R¹, R², y X tienen el mismo significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.



25

Hal = Cl, Br, I
B(OR)₂ = B(OH)₂,

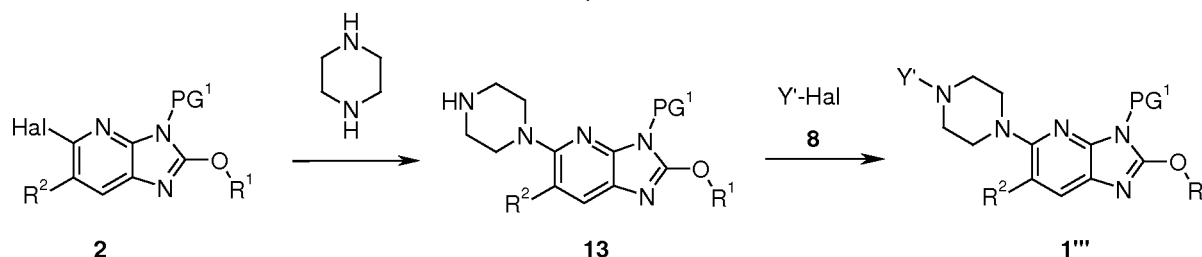
30



PG¹ = como se define en el Esquema 1

Si X representa un resto heterociclilo que contiene N, por ejemplo piperazinilo, que está unido a la imidazopiridina mediante un átomo de N, este puede acoplarse directamente con el derivado de imidazopiridina 2 para formar el enlace de carbono-nitrógeno. Después, el intermedio 13 puede acoplarse mediante el segundo átomo de N con el Intermedio 8 para dar el Compuesto 1''' (Esquema 7); R¹, R² e Y' tienen el mismo significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.

Esquema 7

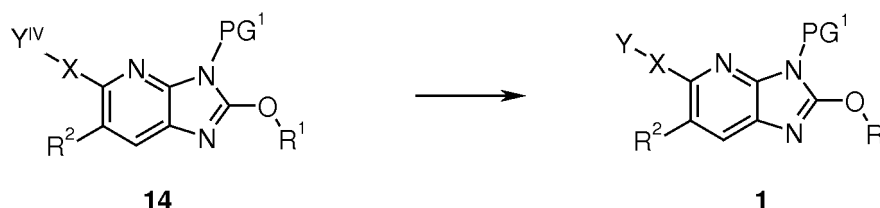


Hal = Cl, Br, I
PG¹ = como se define en el Esquema 1

Las reacciones de acoplamiento se realizan preferiblemente con un catalizador derivado de paladio y un ligando adecuado, por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)-paladio (II) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), en presencia de una base, por ejemplo carbonato de cesio, en 1,4-dioxano o tolueno de 40 a 150 °C.

Los compuestos 1, en los que Y representa Y-PG², pueden prepararse a partir de los compuestos 14 (Esquema 8); R¹, R², y X tienen el mismo significado definido anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento.

Esquema 8



PG¹ = como se define en el Esquema 1
Y^{IV} = Y, que contiene un grupo precursor para la sulfoximina en forma de un resto tioéter o sulfóxido

La funcionalidad de tioéter en Y^{IV} puede transformarse en un grupo sulfoximina protegido con PG² mediante un procedimiento de dos etapas. La primera etapa es la oxidación en una funcionalidad de sulfóxido, que se realiza mediante oxidación con ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA) en diclorometano, metaperyodato sódico en metanol/agua, o preferiblemente mediante oxidación con H₂O₂ en hexafluoro-isopropanol. La segunda etapa es la oxidación del sulfóxido para dar la sulfoximina, que se realiza preferiblemente por reacción con PhI(CH₃COO)₂ y CF₃C(O)NH₂ en presencia de MgO y un catalizador de Rh, como por ejemplo [Rh(CH₃COO)₂]₂, en diclorometano o 1,2-dicloroetano de 0 a 60 °C, que da la sulfoximina protegida como una trifluoroacetamida.

El grupo protector de trifluoroacetilo puede escindirse en condiciones básicas, tales como NaOH, KOH, NaOMe, NaOEt, NaOtBu en un disolvente, tal como agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos de -10 a 50 °C, para dar la sulfoximina libre, que puede hacerse reaccionar con (tBuO-C(O))₂O (BOC anhídrido) o como alternativa con PhCH₂O-C(O)Cl en presencia de una base como NaH, KH, NEt₃, (iPr)₂Net o piridina, pero preferiblemente NaH, en un disolvente como diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno o mezclas de los mismos, de -10 a 90 °C da la sulfoximina protegida con benciloxi-carbonilo o terc-butiloxi-carbonilo.

Las rutas sintéticas presentadas pueden basarse en el uso de grupos protectores. Por ejemplo, los grupos potencialmente reactivos presentes, tales como hidroxilo, carbonilo, carboxi, amino, alquilamino o imino, pueden protegerse durante la reacción mediante grupos protectores convencionales que se escinden de nuevo después de la reacción. Los grupos protectores adecuados para las funcionalidades respectivas y su retirada son bien conocidos para el experto en la técnica y se describen en la bibliografía de síntesis orgánica.

Los compuestos de la fórmula general I pueden resolverse en sus enantiómeros y/o diastereómeros como se menciona más adelante. Por lo tanto, por ejemplo, las mezclas *cis/trans* pueden resolverse en sus isómeros *cis* y *trans* y los compuestos racémicos pueden separarse en sus enantiómeros.

Las mezclas *cis/trans* pueden resolverse, por ejemplo, por cromatografía en los isómeros *cis* y *trans* de los mismos. Los compuestos de la fórmula general I que aparecen en forma de racematos pueden separarse por métodos conocidos *per se* en sus antípodos ópticos y mezclas de compuestos diastereoméricas de fórmula general I pueden resolverse en sus diastereómeros tomando ventaja de sus diferentes propiedades fisicoquímicas usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo cromatografía y/o cristalización fraccionada; si los compuestos obtenidos en los mismos son racematos, pueden resolverse en los enantiómeros como se menciona más adelante.

Los racematos se resuelven preferiblemente por cromatografía en columna en fases quirales o mediante cristalización en un disolvente ópticamente activo o haciendo reaccionar con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados, tales como ésteres o amidas con el compuesto racémico. Pueden formarse sales con ácidos enantioméricamente puros para compuestos básicos y con bases enantioméricamente puras para compuestos ácidos. Se forman derivados diastereoméricos con compuestos auxiliares enantioméricamente puros, por ejemplo ácidos, sus derivados activados o alcoholes. La separación de la mezcla diastereomérica de sales o derivados así obtenidos puede conseguirse tomando ventaja de sus diferentes propiedades fisicoquímicas, por ejemplo diferencias en solubilidad; los antípodos libres pueden liberarse de las sales diastereoméricas puras o derivados mediante la acción de agentes adecuados. Los ácidos ópticamente activos usados comúnmente para tal propósito, así como alcoholes ópticamente activos aplicables como residuos auxiliares son conocidos para los expertos en la materia.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales, particularmente para uso farmacéutico en las sales farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son obtenibles ventajosamente usando los métodos descritos en los ejemplos siguientes, que también pueden combinarse para este propósito con métodos conocidos para el experto a partir de la bibliografía.

Términos y definiciones

A los términos que no se definen específicamente en el presente documento se les debe dar los significados que se les darían por un experto en la materia a la luz de la divulgación y del contexto. Tal como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados y se cumplen las siguientes convenciones.

Las expresiones "compuesto(s) de acuerdo con la presente invención", "compuesto(s) de fórmula (I)", "compuesto(s) de la invención" y similares, denotan los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, incluyendo sus tautómeros, sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos y las sales de los mismos, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos e hidratos de tales compuestos, incluyendo los solvatos e hidratos de tales tautómeros, estereoisómeros y sales de los mismos.

Los términos "tratamiento" y "tratar" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como el terapéutico, es decir, curativo y/o paliativo. Por lo tanto, los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado dicha afección, en particular, en forma manifiesta. El tratamiento terapéutico puede ser un tratamiento sintomático para aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con el fin de revertir o revertir parcialmente las condiciones de la indicación o detener o ralentizar la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, las composiciones y los métodos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, como tratamiento terapéutico durante un período de tiempo, así como para terapia crónica. Además, los términos "tratamiento" y "tratar" comprenden el tratamiento profiláctico, es decir, un tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente en el presente documento, por lo tanto, para reducir dicho riesgo.

Cuando la presente invención se refiere a pacientes que requieren tratamiento, se refiere principalmente al tratamiento en mamíferos, en particular, en seres humanos.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad o afección en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

Los términos "modulado" o "modular" o "modula(n)", tal como se usan en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refieren a la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) con uno o más compuestos de la presente invención.

Los términos "mediado" o "mediación" o "mediar", tal como se usan en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refieren a (i) el tratamiento, incluyendo la prevención de la enfermedad o afección particular, (ii) la

atenuación, la mejora o la eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular, o (iii) la prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad o afección particular descrita en el presente documento.

5 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado, radical o resto está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto aceptablemente estable.

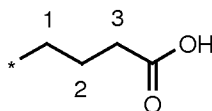
10 En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo después del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión al radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁₋₃-" significa un grupo arilo que está enlazado a un grupo alquilo C₁₋₃, el último de los cuales está enlazado al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

15 En el caso de que se represente un compuesto de la presente invención en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de discrepancia, la fórmula prevalecerá.

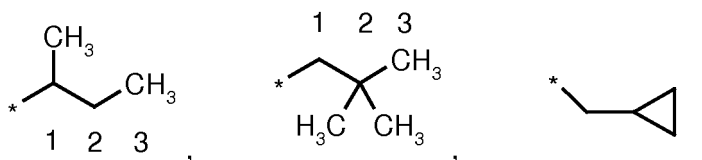
20 Un asterisco puede usarse en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula del núcleo según se define.

La numeración de los átomos de un sustituyente parte del átomo que está más cerca al número o al grupo al que está unido el sustituyente.

25 Por ejemplo, la expresión "3-carboxipropil-grupo" representa el siguiente sustituyente:



30 en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Las expresiones grupo "1-metilpropil-", "2,2-dimetilpropil-" o "ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



35 El asterisco puede usarse en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula del núcleo según se define.

40 A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z etc.) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que tales isómeros y enantiómeros existen, así como sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

50 Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo.

55 Las sales de ácidos distintos a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

El término halógeno representa generalmente flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "alquilo C_{1-n}", en la que n es un número entero de 1 a n, tanto sola o junto con otro radical representa un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁₋₄ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂- y H₃C-C(CH₃)₂-.

5

Solubilidad

La solubilidad acuosa de los compuestos de la invención se determina comparando la cantidad disuelta en tampón con la cantidad en una solución de acetonitrilo/agua (1/1). Partiendo de una solución madre 10 mM de DMSO, se diluyeron alícuotas con acetonitrilo/agua (1/1) o tampón resp. Después de 24 h de agitación, las soluciones se filtraron y se analizaron por CLUV. La cantidad disuelta en tampón se compara con la cantidad en la solución de acetonitrilo.

10

Midiéndose habitualmente la solubilidad desde 0,001 hasta 0,125 mg/ml a una concentración de DMSO del 2,5 %. Si más del 90 % del compuesto se disuelve en el tampón, el valor se marca con ">".

15

Ejemplo	pH	Solubilidad [mg/ml]
2	2,2	0,017
	4,5	0,002
	6,8	0,001
7	2,2	0,015
	4,5	< 0,001
	6,8	< 0,001
10	2,2	0,105
	4,5	< 0,001
	6,8	< 0,001
22	2,2	< 0,080
	4,5	> 0,007
	6,8	< 0,001
23	2,2	0,069
	4,5	0,002
	6,8	0,001
27	2,2	0,077
	4,5	< 0,001
	6,8	< 0,001
28	2,2	0,092
	4,5	< 0,001
	6,8	< 0,001
31	2,2	> 0,122
	4,5	0,105
	6,8	0,089
34	2,2	0,004
	4,5	0,005
	6,8	0,013
36	2,2	0,099

Ejemplo	pH	Solubilidad [mg/ml]
	4,5	< 0,001
	6,8	< 0,001
45	2,2	> 0,119
	4,5	0,005
	6,8	< 0,001
50	2,2	> 0,128
	4,5	> 0,117
	6,8	0,088
51	2,2	> 0,146
	4,5	0,028
	6,8	0,002
52	2,2	0,042
	4,5	< 0,001
	6,8	< 0,001

Unión a proteínas plasmáticas

5 La técnica de diálisis de equilibrio (DE) se usa para determinar la unión fraccional in vitro aproximada de los compuestos de ensayo a proteínas plasmáticas (humanas, de rata o de ratón):

Incubación:

10 Se usaron celdas de diálisis de teflón o dispositivos RED. Cada celda consiste en una cámara donadora y una cámara aceptora, separadas por una membrana semipermeable ultrafina (valor umbral de 5 - 10 kDa, alta permeabilidad).

15 Las soluciones madre para cada compuesto de ensayo se preparan en DMSO. El plasma (EDTA anticoagulante) se añade con el compuesto de ensayo y después se transfiere a la cámara donadora, mientras que el tampón de diálisis (PBS que contiene dextrano a pH 7,4) se dispensa en la cámara aceptora.

Concentración de dextrano (Leuconostoc ssp, PM aprox. 40000, N.º 31389, Fluka) [g/l] en PBS para las especies:

20 humano: 40 g/l de tampón
 rata: 37 g/l de tampón
 ratón: 32 g/l de tampón.

25 La incubación se lleva a cabo durante hasta 6 horas (estándar de 3 h) con rotación a 37 °C. Tras el período de diálisis se analizan las alícuotas de ambos dializados usando HPLC-MS/MS.

Cálculos:

El porcentaje unido se calcula de acuerdo con la ecuación:

30
$$\% \text{ unido} = (C_p - C_t / C_p) \times 100$$

C_p = concentración en plasma
 C_t = concentración en tampón

35 El porcentaje libre se calcula de acuerdo con la ecuación:

$$\% \text{ libre} = 100 - \% \text{ unido}$$

40 Concentración de dextrano (Leuconostoc ssp, PM aprox. 40000, N.º 31389, Fluka) [g/l] en PBS para las especies:
 humano: 40 g/l de tampón

rata: 37 g/l de tampón
 ratón: 32 g/l de tampón

Ejemplo	Unión a proteínas plasmáticas [% de unido]		
	humano	rata	ratón
2	98,55	98,67	98,68
10	98,92	98,23	98,64
45	98,48	98,94	99,23

5 Actividad farmacológica

La actividad de los compuestos de la invención se puede demostrar usando el siguiente ensayo de activación de AMPK *in vitro*:

10 El complejo 1 de AMPK activada (que contiene alfa1beta1gamma1) se obtuvo de un sistema de expresión de baculovirus. El gen que codifica la alfa1 de AMPK se clonó en el vector pACG2T (BD Biosciences) para obtener una proteína de fusión a N-terminal de glutatión S transferasa (GST). Los genes que codifican AMPK beta 1 y gamma1 se clonaron en el vector p2Bac de múltiples sitios de clonación dual (Invitrogen) con beta1 bajo el control del promotor p10 y gamma1 bajo el control del promotor PH. Los vectores de transferencia que contienen AMPK se cotransfectaron individualmente con ADN AcPNV BacMagic-3 (EMD Millipore) en células Sf9 y los baculovirus recombinantes se recolectaron tras 5 días, seguido de 3 rondas de amplificación del reservorio del virus en células Sf9. La AMPK (alfa1beta1gamma1) se expresó en células High Five 5 mediante coinfección de virus alfa1 recombinante y virus beta1/gamma1 recombinante durante 72 h a 27 °C. Las células se recolectaron mediante centrifugación y se lisaron mediante 3 ciclos de congelación/descongelación en PBS con mezcla de glicerol al 10 % e inhibidor de proteasa (Roche). Tras la centrifugación, se capturó AMPK a1b1g1 en el sobrenadante mediante glutatión inmovilizado (GE Healthcare), se retiraron las impurezas mediante lavado con PBS y la AMPK alfa1beta1gamma1 se eluyó con PBS que contiene glutatión reducido a 20 mM. El tampón de proteína se intercambió entonces a PBS con glicerol al 10 % se determinó la concentración de proteína mediante absorbancia en UV.

25 Las placas blancas Optiplates de 384 pocillos (n.º de cat. 6007299) se obtuvieron de PerkinElmer. El ensayo de quinasa V9101 ADP-Glo y el ATP ultra puro (V915A) se obtuvieron de Promega. El sustrato para AMPK (NH2HMRSAMSGHLVKKR_CONH2) se obtuvo de Upstate (12-355).

30 Todos los otros materiales tienen un mayor grado de disponibilidad en el mercado.

Los compuestos se ensayaron bien en soluciones seriadas o en concentraciones de dosis única. Las diluciones seriadas del compuesto se prepararon automáticamente en DMSO al 100 %. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,1 %.

35 Las soluciones madre del compuesto fueron de 10 mM en DMSO al 100 %. Los compuestos se solubilizaron a temperatura ambiente.

40 En las placas de 384 pocillos se mezclaron 1,25 ul de compuesto en tampón de ensayo con 1,25 ul de AMPK y 1,25 ul del péptido (concentración final de 1 µM) y 1,25 µl de ATP (concentración final de 30 µM), ambos disueltos en tampón de ensayo. A esta etapa le siguió un tiempo de incubación de 60 min. Después se añadieron 5 µl de reactivo ADP Glo. Esto fue seguido por 40 min de incubación. Después se mezclaron 10 µl de reactivo de detección de quinasa. Las placas se sellaron tras un período de incubación de 30 min, la señal de luminiscencia se midió en un lector Envision. Todas las etapas de incubación se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

45 Tampón de ensayo:

HEPES 20 mM a pH 7,0, BSA al 0,025 %, MgCl2 a 15 mM, Brij al 0,01 %

50 Cada placa de microtitulación del ensayo contenía pocillos con controles de vehículo en lugar de compuesto (DMSO al 0,1 % en agua) como referencia para la baja señal (CTL al 100 %, baja señal) y pocillos con diluciones seriadas de AMP (concentración final de 30 µM) como referencia para señales altas.

55 La señal de luminiscencia generada fue proporcional a la concentración de ADP producida y se correlacionó con la actividad de AMPK. El análisis de los datos se realizó mediante el cálculo del porcentaje de consumo de ATP de AMPK en presencia del compuesto de ensayo en comparación con el consumo de ATP en presencia de AMPK sin compuesto.

ES 2 669 543 T3

$$(\text{ULR (muestra)/ULR (control bajo)}) * 100 \text{ [URL = unidades de luminiscencia relativa]}$$

Un activador de la enzima AMPK dio valores por encima del 100 % de CTL.

- 5 Los valores de CE₅₀ basados en curvas de respuesta a la dosis se calculan con el programa informático XIFIT usando el modelo logístico de 4 parámetros o el modelo sigmoideal de respuesta a la dosis.

Los compuestos de acuerdo con la invención típicamente tienen valores de CE₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 10 μM, preferentemente menos de 1 μM, más preferentemente menos de 100 nM.

- 10 Los valores de CE₅₀ para compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la siguiente tabla. El número del compuesto se corresponde con el número del ejemplo en la sección experimental.

Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]
1	275	31	17
2	3	32	13
3	402	33	265
4	22	34	3
5	62	35	87
6	2	36	15
7	1	37	47
8	4	38	704
9	14	39	8
10	4	40	50
11	3	41	209
12	581	42	410
13	4	43	293
14	6	44	66
15	41	45	29
16	245	46	37
17	1	47	67
18	34	48	16
19	55	49	26
20	776	50	304
21	43	51	92
22	45	52	3
23	10	53	56
24	215	54	114
25	1199	55	26
26	145	56	41
27	4	57	118
28	2		
29	725		
30	2		

A la vista de su capacidad para modular la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), en particular, la actividad agonista, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención, incluyendo las sales correspondientes de los mismos, son, en teoría, adecuados para el tratamiento de todas aquellas enfermedades o afecciones que pueden estar afectadas o que están mediadas por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I como un medicamento.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general I o a una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones que están mediadas mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en un paciente, preferentemente en un ser humano.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en un mamífero que incluye la etapa de administrar a un paciente, preferentemente un ser humano, que necesite tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención.

Las enfermedades y afecciones mediadas por agonistas de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) abarcan enfermedades o afecciones metabólicas. De acuerdo con un aspecto, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de diabetes mellitus, en particular, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, complicaciones de diabetes (tales como, por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras o macroangiopatías), acidosis o cetosis metabólica, hipoglucemia reactiva, hiperinsulinemia, trastorno metabólico de glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemias de diferentes orígenes, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, obesidad, presión arterial elevada, insuficiencia cardíaca crónica, edema e hiperuricemia.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son adecuados para prevenir la degeneración de células beta tales como por ejemplo apoptosis o necrosis de células beta pancreáticas. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son adecuados para mejorar o restaurar la funcionalidad de las células pancreáticas y también para aumentar el número y tamaño de las células beta pancreáticas.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I y a composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para su uso en la prevención, en el retraso, en la ralentización de la progresión de y/o en el tratamiento de enfermedades metabólicas, en particular, en la mejora del control glucémico y/o en la función de las células beta en el paciente.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I y a composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para su uso en la prevención, en el retraso, en la ralentización de la progresión de y/o en el tratamiento de diabetes de tipo 2, sobrepeso, obesidad, complicaciones de diabetes y afecciones patológicas asociadas.

Además, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuados para su uso en uno o más de los siguientes procesos terapéuticos:

- para prevenir, retrasar, ralentizar la progresión de o tratar enfermedades metabólicas, tales como, por ejemplo, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, tolerancia a la glucosa insuficiente, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome X, síndrome metabólico, obesidad, presión arterial elevada, inflamación sistémica crónica, retinopatía, neuropatía, nefropatía, aterosclerosis, disfunción endotelial o enfermedades relacionadas con los huesos (tales como osteoporosis, artritis reumatoide o artrosis);
- para mejorar el control glucémico y/o reducir la glucosa en plasma en ayunas, la glucosa en plasma postprandial y/o la hemoglobina HbA1c glucosilada;
- para prevenir, retrasar, ralentizar o revertir la progresión de la tolerancia a la glucosa alterada, la resistencia a la insulina y/o el síndrome metabólico para la diabetes de tipo 2;
- para prevenir, retrasar, ralentizar la progresión de o tratar una afección o una enfermedad seleccionada de entre las complicaciones de diabetes, tales como por ejemplo, retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras o macroangiopatías;
- para reducir el peso o prevenir la ganancia de peso o evaluar la pérdida de peso;
- para prevenir o tratar la degradación de las células beta pancreáticas y/o mejorar y/o restaurar la funcionalidad de las células beta pancreáticas y/o restaurar la funcionalidad de la secreción pancreática de insulina;
- para mantener y/o mejorar la sensibilidad a la insulina y/o prevenir o tratar la hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina.

En particular, los compuestos y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de obesidad, diabetes (comprendiendo la diabetes de tipo 1 y de tipo 2, preferentemente, diabetes

mellitus de tipo 2) y/o complicaciones de diabetes (tales como por ejemplo retinopatía, nefropatía o neuropatías, pie diabético, úlceras o macroangiopatías).

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son lo más particularmente adecuados para tratar diabetes mellitus de tipo 2.

El intervalo de dosis de los compuestos de fórmula general I aplicable por día es normalmente de 0,001 a 10 mg por kg de peso corporal, por ejemplo, de 0,01 a 8 mg por kg de peso corporal del paciente. Cada unidad de dosificación puede contener de manera conveniente de 0,1 a 1000 mg, por ejemplo, de 0,5 a 500 mg.

10 La cantidad real terapéuticamente eficaz o dosificación terapéutica dependerá, por supuesto, de factores conocidos por los expertos en la materia tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, el compuesto o la composición se administrará en dosis y de una manera tal que permita administrar una cantidad terapéuticamente eficaz basándose en la afección única del paciente.

15 Los compuestos, composiciones, incluyendo cualquiera de las combinaciones con uno o más agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, transdérmica, inhalativa, parenteral o sublingual. De los posibles métodos de administración, se prefiere la administración oral o intravenosa.

20 Composiciones Farmacéuticas

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula I, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, serán evidentes para los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas para chupar, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobrecitos, inyecciones, inhaladores y polvos, etc. Las formulaciones orales, en particular, las formas sólidas tales como por ejemplo comprimidos o cápsulas se prefieren. El contenido del compuesto (o de los compuestos) farmacéuticamente activo es ventajoso en el intervalo del 0,1 al 90 % en peso, por ejemplo, del 1 al 70 % en peso de la composición en total.

30 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes, vehículos, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes tensioactivos. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas. Los excipientes, vehículos y/o diluyentes particulares que son adecuados para las preparaciones deseadas serán familiares para el experto en la materia, basándose en su conocimiento de especialista. Los preferidos son aquellos que son adecuados para la formulación y el método de administración particular que se desee. Las preparaciones o formulaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar usando métodos conocidos *per se* que son familiares para el experto en la materia, tales como por ejemplo mezclando o combinando al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y uno o más excipientes, vehículos y/o diluyentes.

40 Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden combinar adicionalmente con uno o más, preferentemente un agente terapéutico adicional. De acuerdo con una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo de agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas anteriormente en el presente documento, en particular, asociadas con enfermedades o afecciones metabólicas tales como por ejemplo diabetes mellitus, obesidad, complicaciones diabéticas, hipertensión, hiperlipidemia. Los agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tales combinaciones incluyen en particular aquellos para, por ejemplo, potenciar el efecto terapéutico de una o más sustancias activas con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permite reducir la dosificación de una o más sustancias activas.

55 Por lo tanto, un compuesto de la invención se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en agentes antidiabetes, agentes para el tratamiento de sobrepeso y/u obesidad y agentes para el tratamiento de presión arterial elevada, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis.

Los agentes antidiabetes son, por ejemplo, metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidinonas, agonistas o moduladores de PPAR (alfa, gama o alfa/gamma), inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de DPPIV, inhibidores de SGLT2, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 o amilina y análogos de amilina, cicloset, e inhibidores de 11β-HSD. Otros componentes de combinación adecuados son inhibidores de la proteína tirosinafosfatasa 1, sustancias que afectan la producción desregulada de glucosa en el hígado, tales como, por ejemplo, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa o fructosa-1,6-bisfosfatasa, glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, glucógeno sintasa cinasa o piruvato deshidroquinasa, antagonistas de alfa2, antagonistas de CCR-2 o activadores de glucoquinasa. También son adecuados como componentes de combinación uno o más agentes reductores de lípidos, tales como, por ejemplo, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, fibratos, ácido nicotínico y derivados de los mismos, agonistas o moduladores de PPAR (alfa, gama o alfa/gamma), agonistas de PPAR-delta, inhibidores de ACAT o inhibidores de la absorción de

colesterol tales como, sustancias que se unen a ácidos biliares tales como, inhibidores del transporte de ácido biliar del íleon, inhibidores de MTP, o compuestos que generan HDL tales como inhibidores de la CETP o reguladores de ABC1.

5 Los agentes terapéuticos para el tratamiento de sobrepeso y/u obesidad son, por ejemplo, antagonistas del receptor cannabinoide¹, antagonistas de receptores de MCH-1, agonistas del receptor MC4, antagonistas de NPY5 o NPY2, agonistas de β 3, leptina o miméticos de leptina, agonistas del receptor 5HT2c.

10 Los agentes terapéuticos para el tratamiento de presión arterial elevada, insuficiencia cardíaca crónica y/o aterosclerosis son, por ejemplo, antagonistas de A-II o inhibidores de ACE, inhibidores de ECE, diuréticos, β -bloqueantes, antagonistas de Ca, antihipertensivos de acción central, antagonistas del receptor alfa-2-adrenérgico, inhibidores de la endopeptidasa neutral, inhibidores de agregación de trombocitos y otros y combinaciones de los mismos son adecuadas. Los antagonistas del receptor de angiotensina II se usan preferentemente para el tratamiento o la prevención de presión arterial elevada, y complicaciones de diabetes, a menudo combinado con un
15 diurético tal como hidroclorotiazida.

La dosificación para los componentes de combinación mencionados anteriormente es normalmente 1/5 de la dosis más baja normalmente recomendada hasta 1/1 de la dosis normalmente recomendada.

20 Preferentemente, los compuestos de la presente invención y/o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran en conjunto con ejercicio y/o una dieta.

25 Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden estar afectadas o que pueden estar mediadas por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), en particular, enfermedades o afecciones tal como las descritas anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento.

30 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en un paciente que incluye la etapa de administrar al paciente, preferentemente un ser humano, en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más
35 agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento.

El uso del compuesto de acuerdo con la invención en combinación con el agente terapéutico adicional puede tener lugar de manera simultánea o en momentos escalonados.

40 El compuesto de acuerdo con la invención y el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden estar ambos presentes en una formulación, por ejemplo, un comprimido o una cápsula, o de manera separada en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo como en un denominado kit de partes.

45 Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

50 Otras características y ventajas de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

Ejemplos

55 Observaciones preliminares:

Como regla, se han obtenido espectros de RMN ¹H y/o de masa para los compuestos preparados. Los valores de F_r se determinan usando placas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ y luz UV a 254 nm.

60 Las expresiones "temperatura ambiente" "temperatura de la sala" se usan de un modo intercambiable y designan una temperatura de aproximadamente 20 °C.

Parámetros de HPLC analítica empleados para la caracterización de productos (TFA representa ácido trifluoroacético y FA representa ácido fórmico):

65

ES 2 669 543 T3

Método:	1			
Dispositivo:	Agilent 1200 con detector de EM y DA			
Columna:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm			
Proveedor de la columna:	Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente (H ₂ O, TFA al 0,1 %)	% de disolvente [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Método:	2			
Dispositivo:	Agilent 1200 con detector de EM y DA			
Columna:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm			
Proveedor de la columna:	Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% de disolvente [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	50	50	2,2	60
0,20	50	50	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Método:	3			
Dispositivo:	Agilent 1200 con detector de EM y DA			
Columna:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm			
Proveedor de la columna:	Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% de disolvente [CH ₃ CN]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Método:	4			
Dispositivo:	Agilent 1200 con detector de EM y DA			
Columna:	Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm			
Proveedor de la columna:	Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% de disolvente [CH ₃ CN]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60

ES 2 669 543 T3

Método:		4		
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Método:		5		
Dispositivo:		Agilent 1200 con detector de EM y DA		
Columna:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente [H ₂ O, NH ₄ OH al 0,1 %]	% de disolvente [CH ₃ CN]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

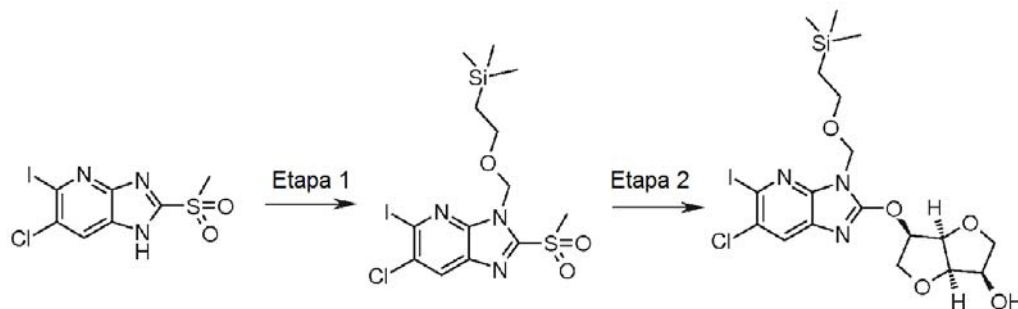
Método:		6		
Dispositivo:		Agilent 1200 con detector de EM y DA		
Columna:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% de disolvente [CH ₃ CN]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	50	50	2,2	60
0,20	50	50	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Método:		7		
Dispositivo:		Agilent 1200 con detector de EM y DA		
Columna:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de disolvente [H ₂ O, HCOOH al 0,1 %]	% de disolvente [CH ₃ CN]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la presente invención sin restringirla:

Intermedio 1

5 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



10 Etapa 1: 6-Cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

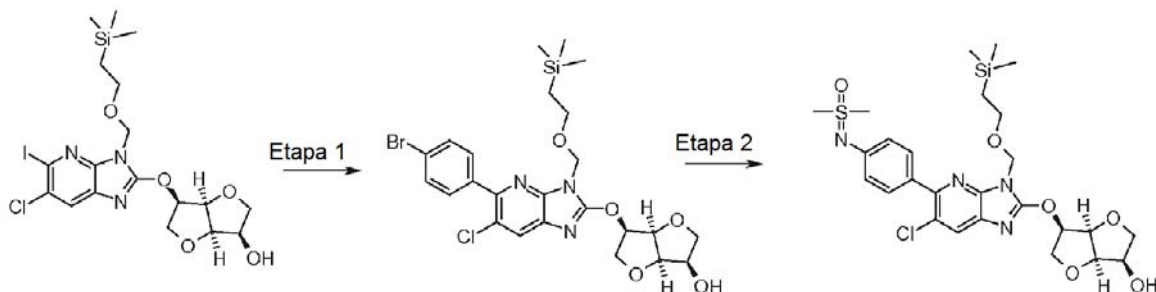
Se disuelven 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (para preparación véase documento WO 2012116145; 1,5 g) y trietilamina (875 μ l) en tetrahidrofurano (12 ml), se enfrían a 0 °C y se tratan con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (SEM-Cl; 890 μ l). La mezcla se agita durante 30 minutos mientras se calienta a temperatura ambiente. Después, la mezcla se reparte entre NH_4Cl acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera. Después de secar (MgSO_4), los disolventes se evaporan al vacío para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 1,22$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Se disuelve (3R,3aR,6R,6aR)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3,6-diol (1,84 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se trata con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU; 1,9 ml). Se añade gota a gota una solución de 6-cloro-5-yodo-2-(metilsulfonil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (2,05 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se reparte entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con salmuera y se seca (MgSO_4). Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80:20 \rightarrow 0:100) para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 1,17$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 554$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Intermedio 2

N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetilsulfoximida



35 Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-Bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

40 Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (300 mg), ácido 4-bromofenilborónico (120 mg), Na_2CO_3 (solución acuosa 2 M, 810 μ l) y 1,4-dioxano (4 ml) se purga durante 5 minutos con argón. Se añade complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio (II)- CH_2Cl_2 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$) (30 mg) y la mezcla se agita durante 3 h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se

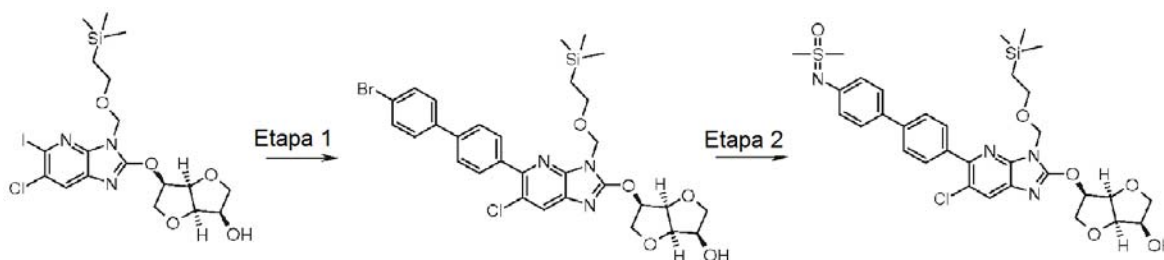
concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 40:60→20:80) para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 1,26$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 582$ [M+H]⁺.

- 5 Etapa 2: N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetilsulfoximida

Un vial de microondas cargado con un barra de agitación, (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (292 mg), S,S-dimetilsulfoximina (58 mg), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (30 mg), terc-butóxido sódico (69 mg) y 1,4-dioxano (4 ml) se purga con argón durante 3 minutos. Se añade tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (35 mg), el vial se cierra herméticamente y la mezcla se agita durante 2 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de una capa de celite y el lecho se enjuaga con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentran al vacío y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice [diclorometano/(diclorometano/metanol/amoniaco 7 M en metanol 50:48:2) 98:2→90:10] para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,98$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 595$ [M+H]⁺.

Intermedio 3

- 20 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida



- 25 Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-Bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

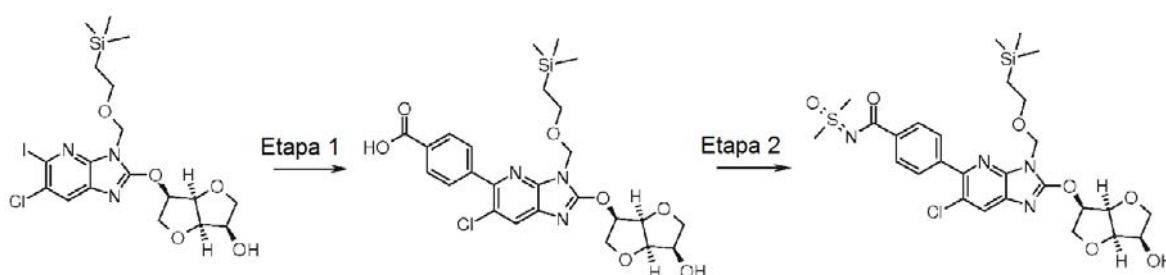
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y ácido 4'-bromo-4-bifenilborónico, siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 2): $t_R = 1,08$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 658$ [M+H]⁺.

- 35 Etapa 2: N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 2). CL (método 2): $t_R = 0,31$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 671$ [M+H]⁺.

Intermedio 4

- 45 4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil dimetilsulfoximida



Etapa 1: Ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico

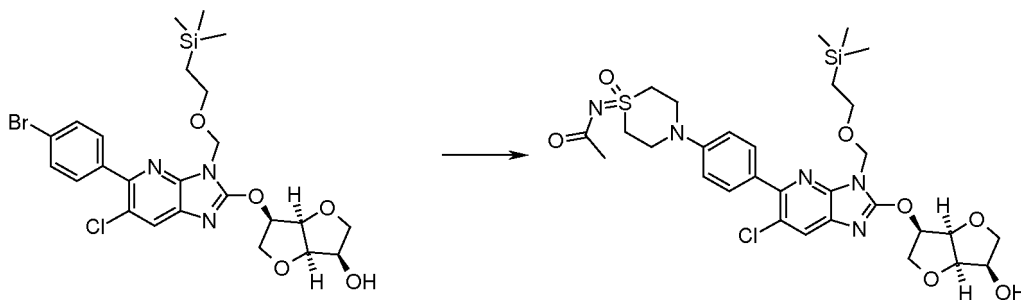
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y ácido 4-carboxifenilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,02$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 548$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil dimetilsulfoximida

Una mezcla de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico (95 mg), N,N-diisopropiletilamina (75 μ l) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (79 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se añade S,S-dimetilsulfoximina (19 mg) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua enfriada con hielo y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El producto en bruto se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 1): $t_R = 1,01$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 623$ [M+H]⁺.

Intermedio 5

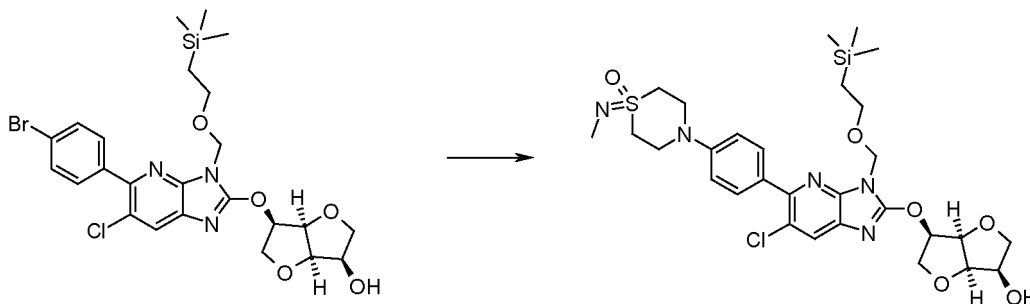
(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(S-(N-acetilimino)-S-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol



Un vial para microondas cargado con (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (100 mg), sal del ácido trifluoroacético de S-(N-acetilimino)-S-oxo-tiomorfolina (60 mg), terc-butóxido sódico (25 mg), sodio terc-butanol (400 mg) y tolueno (2 ml) se purga con argón durante 3 minutos. Se añade acetato de 2-(2'-di-terc-butilsulfina)bifenilpaladio (II) (4 mg), el vial se cierra herméticamente y la mezcla se calienta a 140 °C durante 15 min en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El producto en bruto se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 1): $t_R = 0,99$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 678$ [M+H]⁺.

Intermedio 6

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4(S-metilimino-S-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil)-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



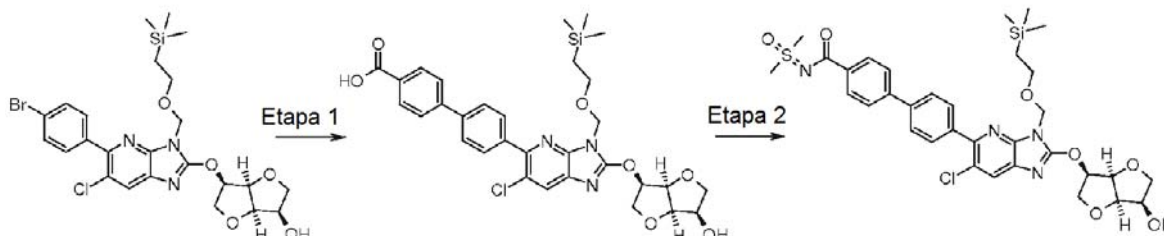
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y sal de ácido trifluoroacético de S-

metilimino-S-oxo-tiomorfolina, siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 5. CL (método 1): $t_R = 0,95$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 650$ [M+H]⁺.

Intermedio 7

5

N-4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-carbonil-S,S-dimetilsulfoximida



10

Etapa 1: Ácido 4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-carboxílico

15

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y ácido 4-carboxifenilborónico, siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,10$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 624$ [M+H]⁺.

20

Etapa 2: N-4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-carbonil-S,S-dimetilsulfoximida

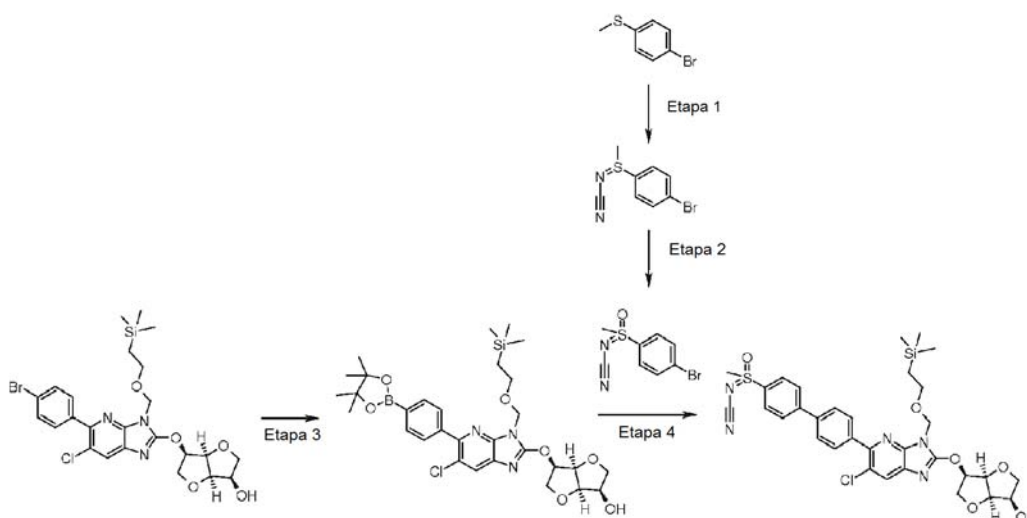
25

El compuesto del título se prepara a partir de ácido (4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-carboxílico y S,S-dimetil-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,08$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 699$ [M+H]⁺.

Intermedio 8

30

S-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-metil-N-ciano-sulfoximida



35

Etapa 1: N-Ciano-S-metil-S-(4-bromofenil)sulfilimina

Una mezcla de 4-bromotioanisol (3,75 g), cianamida (1,01 g), terc-butóxido potásico (2,49 g), y N-bromosuccinimida (4,93 g) en metanol (75 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se

lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran al vacío. El residuo se tritura con acetato de etilo y el precipitado se retira por filtración, se lava con pequeñas cantidades de acetato de etilo y terc-butilmetil éter, y se seca para producir el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 1,10$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 243$ $[M+H]^+$. Etapa 2: N-Ciano-S-metil-S-(4-bromofenil)sulfoximina

Se añaden ácido 3-cloroperoxibenzoico (4,75 g) y carbonato potásico (7,61 g) a una mezcla enfriada con hielo de N-ciano-S-metil-S-(4-bromofenil)sulfilimina (4,46 g) y etanol (100 ml). El baño de hielo/agua se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran al vacío. El residuo se tritura con acetato de etilo (20 ml) y el precipitado se retira por filtración, se lava con pequeñas cantidades de acetato de etilo y terc-butilmetil éter, y se seca para producir el compuesto del título. Las aguas madre se concentran al vacío y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2→95:5) para dar el otro lote del compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,79$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

Etapa 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

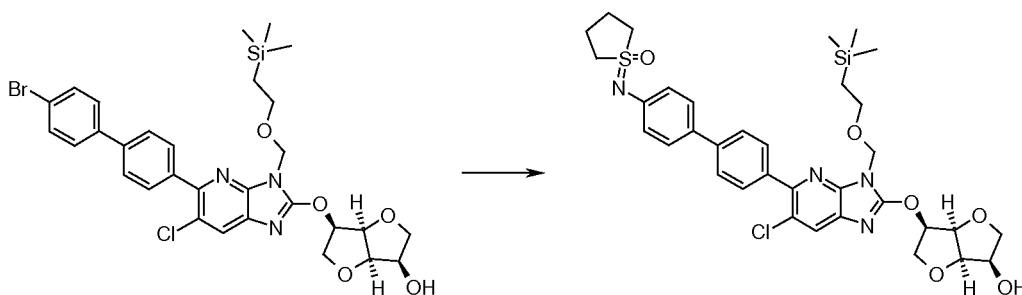
Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (490 mg), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (640 mg), acetato potásico (413 mg) y 1,4-dioxano (15 ml) se purga durante 5 minutos con argón. Se añade complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio (II)- CH_2Cl_2 ($PdCl_2(dppf) \times CH_2Cl_2$) (69 mg) y la mezcla se agita durante 20 h a 80 °C. Se añade más $PdCl_2(dppf) \times CH_2Cl_2$ y la mezcla se agita a 90 °C durante 6 h hasta que se completa la conversión. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 30:70→0:100) para dar el compuesto del título. CL (método 2): $t_R = 0,91$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 630$ $[M+H]^+$.

Etapa 4: S-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-metil-N-ciano-sulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-ciano-S-metil-S-(4-bromofenil)sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,08$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 682$ $[M+H]^+$.

Intermedio 9

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4'-(1-oxo-tetrahidro-1 λ 4-tiofen-1-ilidenoamino)-bifenil-4-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxil}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

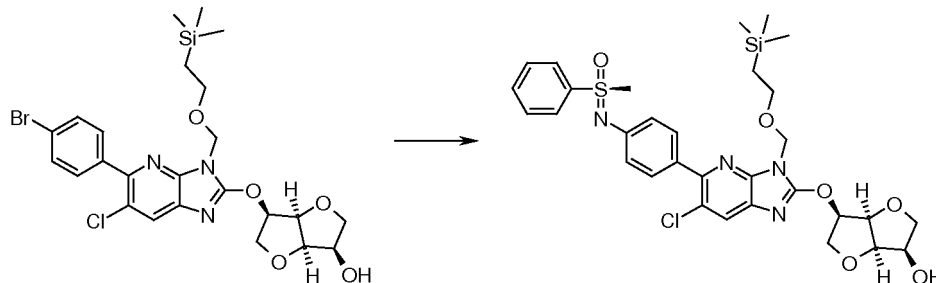


Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y S,S-tetrametilenosulfoximida (22 mg), Cs_2CO_3 (79 mg) y tolueno (2 ml) se purga durante 5 minutos con argón. Se añaden acetato de paladio (II) (2 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo ($RuPhos$, 6 mg) y la mezcla se agita en una atmósfera de argón durante 12 h a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de una capa de celite y el lecho se enjuaga con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentran al vacío y el residuo se purifica por HPLC en una fase inversa para dar el compuesto del título. Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 697$ $[M+H]^+$.

Intermedio 10

(S)-N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil-S-metil-S-fenilsulfoximida

5

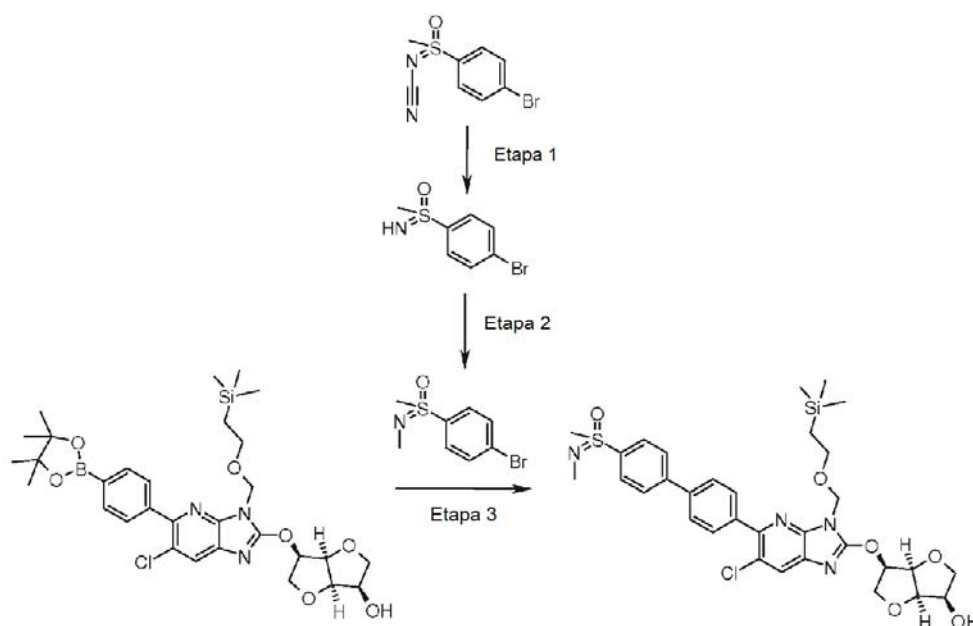


El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y (S)-S-metil-S-fenilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (etapa 2). CL (método 3): $t_R = 1,07$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 657$ [M+H]⁺.

10

Intermedio 11

15 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

20 Etapa 1: S-(4-Bromofenil)-S-metil-sulfoximina

Se añade anhídrido trifluoroacético (1,26 g) a una mezcla enfriada con hielo de N-ciano-S-metil-S-(4-bromofenil)sulfoximina (518 mg) y diclorometano (35 ml). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. El disolvente se evapora al vacío y el residuo se disuelve en metanol (14 ml), se añade K₂CO₃ (1,38 g) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1,5 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2→95:5) para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,66$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 234$ [M+H]⁺.

25

30

Etapa 2: S-(4-Bromofenil)-N,S-dimetil-sulfoximina

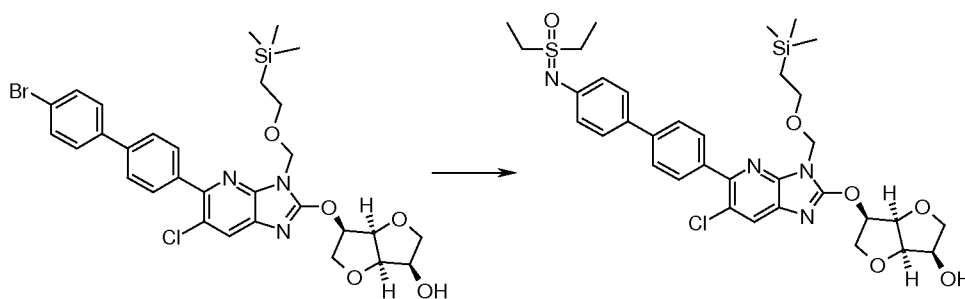
Se añade hidruro sódico (55-60 % en aceite mineral, 54 mg) a S-(4-bromofenil)-S-metil-sulfoximina (97 mg) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min. Se añade yoduro de

metilo (294 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 6 h a temperatura ambiente. Se añade más yoduro de metilo (50 μ l) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. La mezcla se concentra al vacío, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2) para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,69$ min; Espectro de masas (IEH^+): $m/z = 248 [M+H]^+$. Etapa 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(N,S-dimetilsulfonimidol)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S-(4-bromofenil)-N,S-dimetil-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,04$ min; Espectro de masas (IEH^+): $m/z = 671 [M+H]^+$.

Intermedio 12

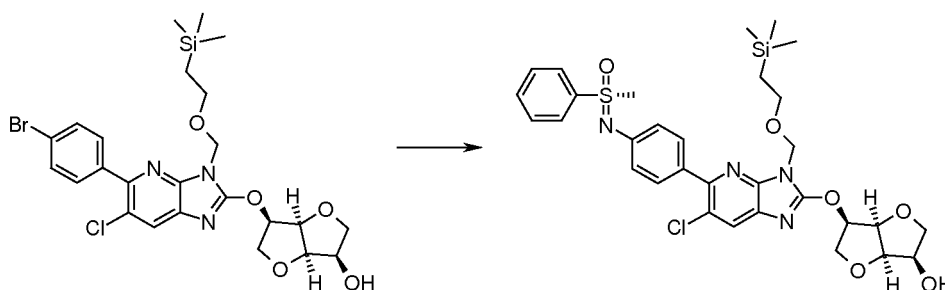
N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dietilsulfoximida



El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dietilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,13$ min; Espectro de masas (IEH^+): $m/z = 699 [M+H]^+$.

Intermedio 13

(R)-N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-fenilsulfoximida

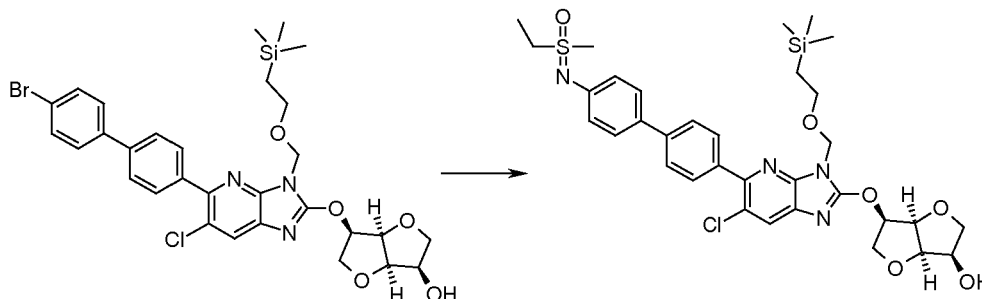


El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y (R)-S-metil-S-fenilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (etapa 2). CL (método 3): $t_R = 1,06$ min; Espectro de masas (IEH^+): $m/z = 657 [M+H]^+$.

Intermedio 14

N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-etil-S-metilsulfoximida

5



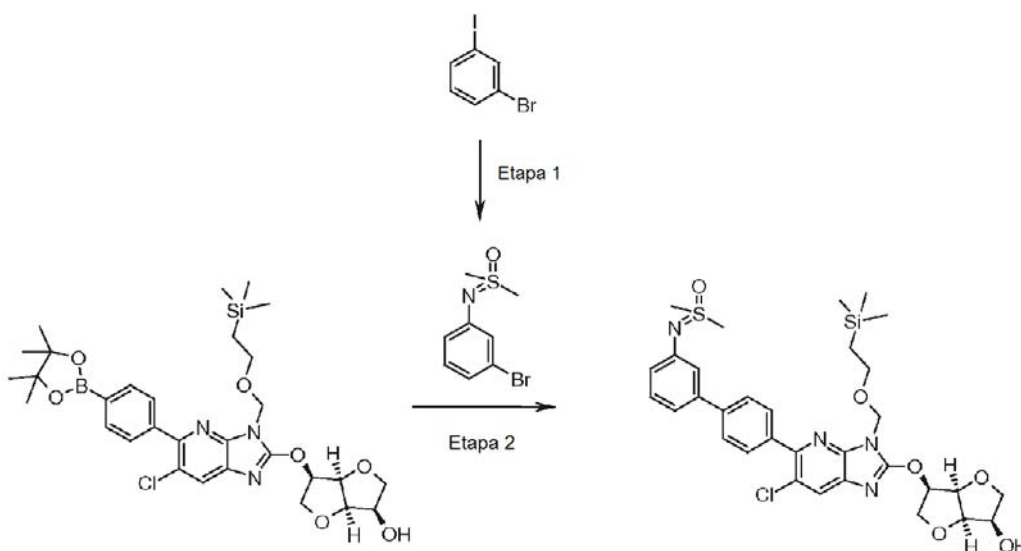
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S-etil-S-metilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,11$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 685$ $[M+H]^+$.

10

Intermedio 15

N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida

15



20 Etapa 1: N-(3-Bromofenil)-S,S-dimetilsulfoximina

Una mezcla de 1-bromo-3-yodo-benceno (250 μ l), S,S-dimetilsulfoximina (219 mg) y Cs_2CO_3 (895 mg) en 1,4-dioxano (12 ml) en un vial para microondas se purga con argón durante 5 minutos. Se añaden tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (35 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 85 mg), el vial se cierra herméticamente y la mezcla se agita a 105 °C durante 3 horas. La mezcla del producto se filtra sobre celite, usando metanol como eluyente. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se purifica por HPLC en una fase inversa para dar el compuesto del título. CL (método 4): $t_R = 0,74$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 248$ $[M+H]^+$.

25

Etapa 2: N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida

30

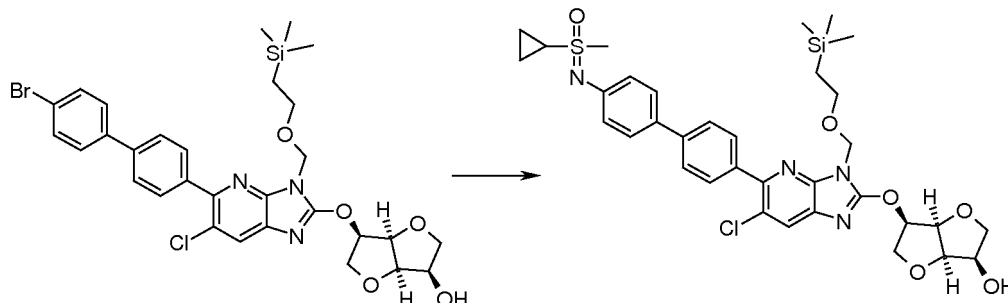
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(3-bromofenil)-S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 3): $t_R = 1,07$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 671$ $[M+H]^+$.

35

Intermedio 16

N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-ciclopropil-S-metilsulfoximida

5



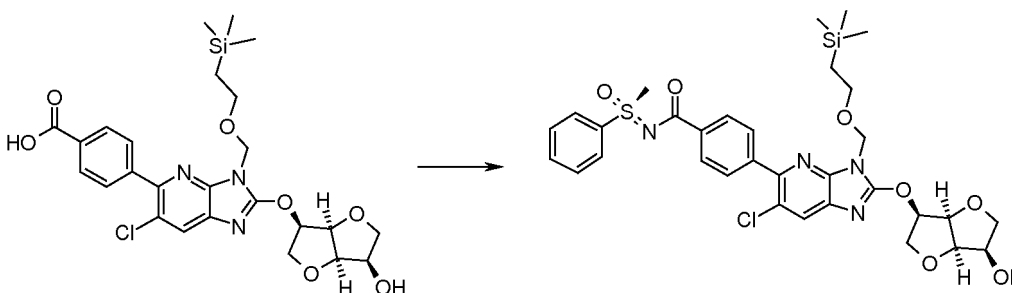
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S-ciclopropil-S-metilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 1,13$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 698$ [M+H]⁺.

10

Intermedio 17

(S)-N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-fenilsulfoximina

15



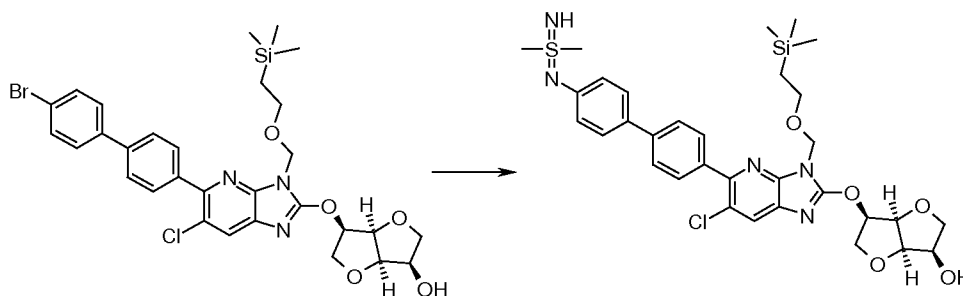
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico y (S)-S-metil-S-fenilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,10$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 685$ [M+H]⁺.

20

Intermedio 18

N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetil-sulfondiimina

25



30

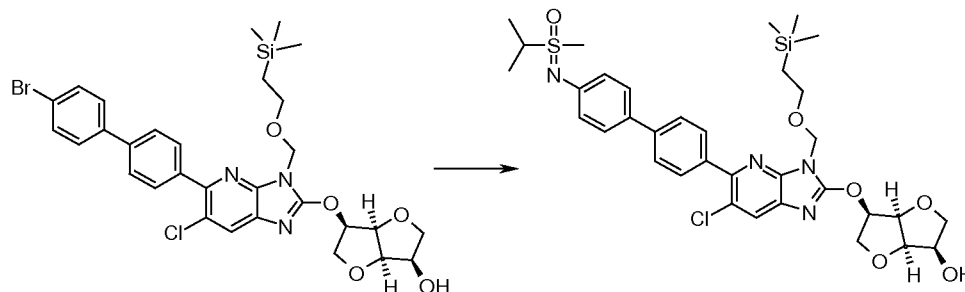
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetil-sulfondiimina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,02$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 671$ [M+H]⁺.

35

Intermedio 19

N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-isopropil-S-metilsulfoximida

5



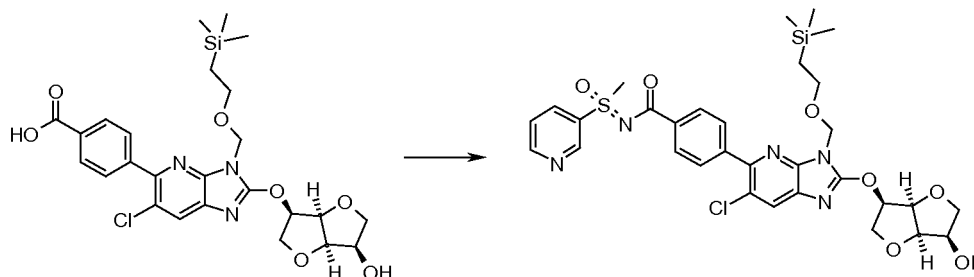
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S-isopropil-S-metilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 1,14$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 700$ [M+H]⁺.

10

Intermedio 20

N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-(piridin-3-il)-sulfoximina

15



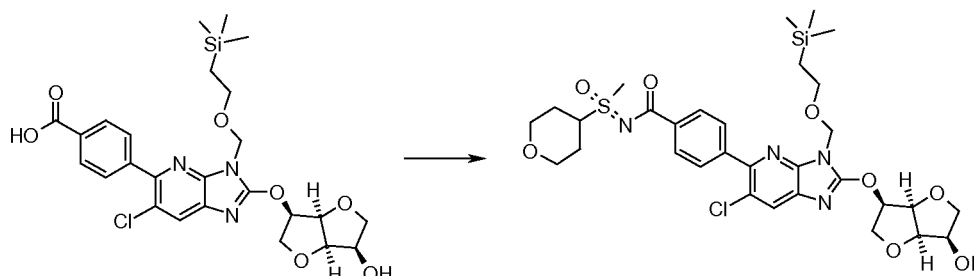
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico y S-metil-S-(piridin-3-il)-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 686$ [M+H]⁺.

20

Intermedio 21

N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-sulfoximina

25



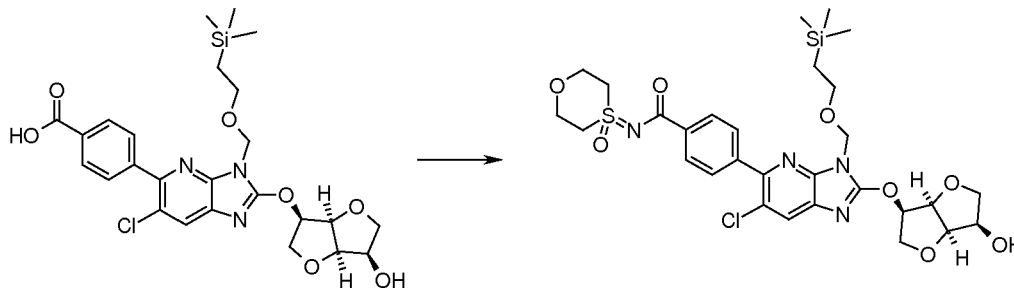
30

El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico y S-metil-S-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 693$ [M+H]⁺.

35

Intermedio 22

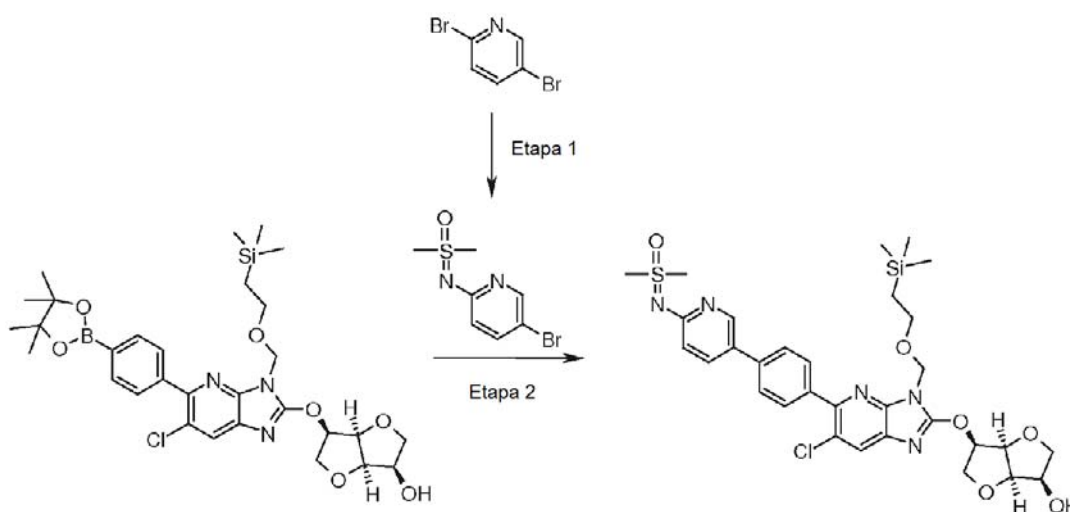
5 4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(4-oxo-4λ6-[1,4]oxatian-4-ilideno)-benzamida



10 El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-5-il)-benzoico y 4-óxido de 4-imino-1,4-oxatiano siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 665$ [M+H]⁺.

Intermedio 23

15 N-(5-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



20 Etapa 1: N-(5-Bromo-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximina

25 Una mezcla de 2,5-dibromo-piridina (200 mg), S,S-dimetilsulfoximina (83 mg) y Cs₂CO₃ (385 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) en un vial para microondas se purga con argón durante 5 minutos. Se añaden acetato de paladio (II) (9,5 mg) y 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (42 mg), el vial se cierra herméticamente y la mezcla se calentó a 130 °C durante 30 minutos. La mezcla del producto se filtra sobre celite, usando acetato de etilo como eluyente. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se tritura con terc-butilmetil éter. El precipitado se retira por filtración y se seca para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,58$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 249$ [M+H]⁺.

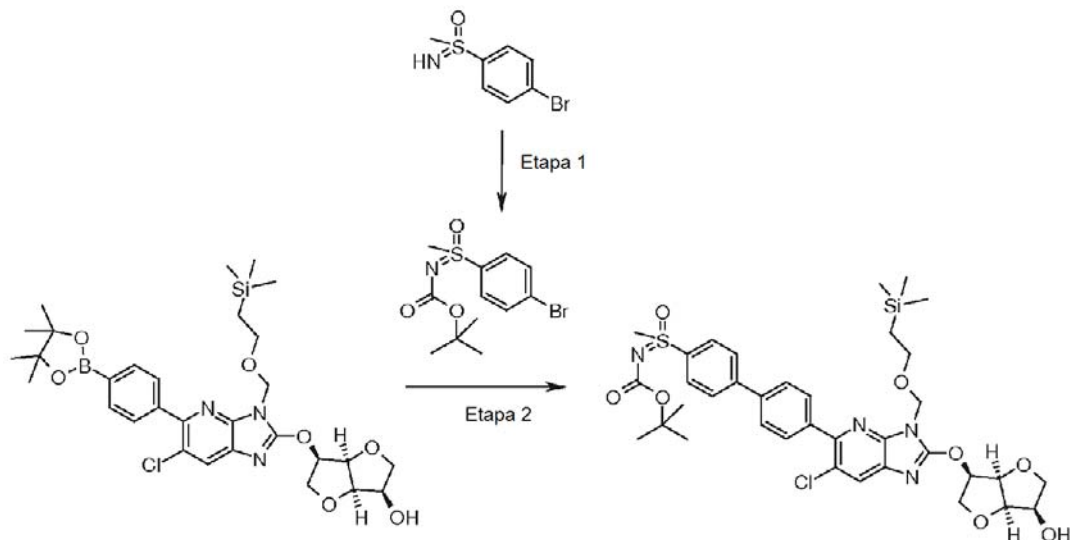
30 Etapa 2: N-(5-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

35 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y N-(5-bromo-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,95$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672$ [M+H]⁺.

Intermedio 24

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4'-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il)(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

5

Etapa 1: S-(4-Bromofenil)-N-terc-butoxicarbonil-S-metil-sulfoximina

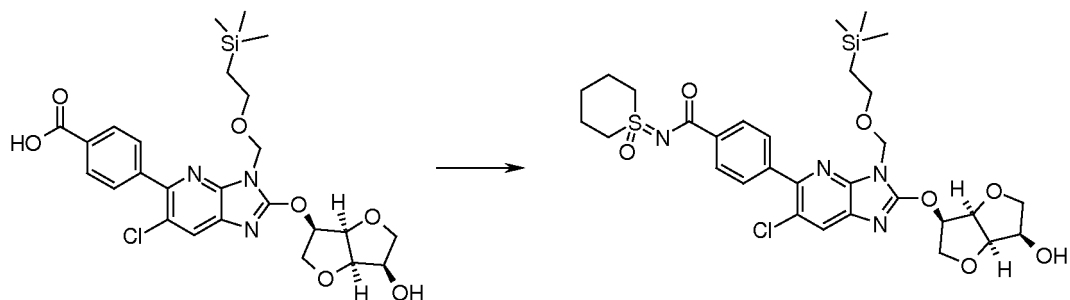
- 10 Se añade hidruro sódico (55-60 % en aceite mineral, 54 mg) a S-(4-bromofenil)-S-metil-sulfoximina (210 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) enfriado en un baño de hielo y la mezcla resultante se agita durante 30 min. Se añade dicarbonato de di-terc-butilo (392 mg) y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. El baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua y una pequeña cantidad de ácido cítrico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70:30→50:50) para dar el compuesto del título. CL (método 1): t_R = 0,96 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 334 [M+H]⁺.

20 Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4'-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

- 25 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S-(4-bromofenil)-N-terc-butoxicarbonil-S-metil-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): t_R = 1,16 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 757 [M+H]⁺.

Intermedio 25

30 4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-(1-oxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-1-ilideno)-benzamida

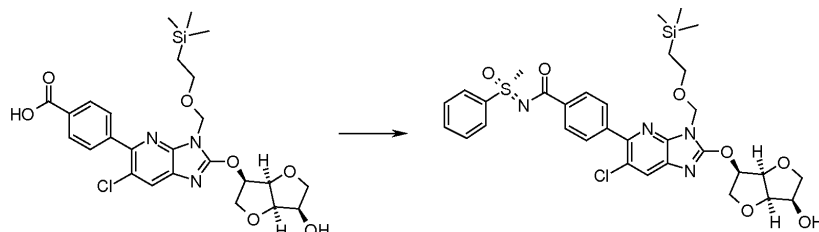


- 35 El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico y 1-oxo-1-imino-1-tiaciclohexano siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): t_R = 1,07 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 663 [M+H]⁺.

Intermedio 26

(R)-N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-fenilsulfoximina

5



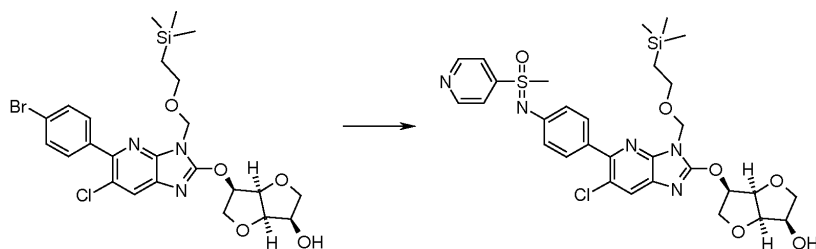
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-5-il]-benzoico y (R)-S-metil-S-fenilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 4 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,10$ min; Espectro de masas ($IE N^+$): $m/z = 685 [M+H]^+$.

10

Intermedio 27

N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-(piridin-4-il)-sulfoximida

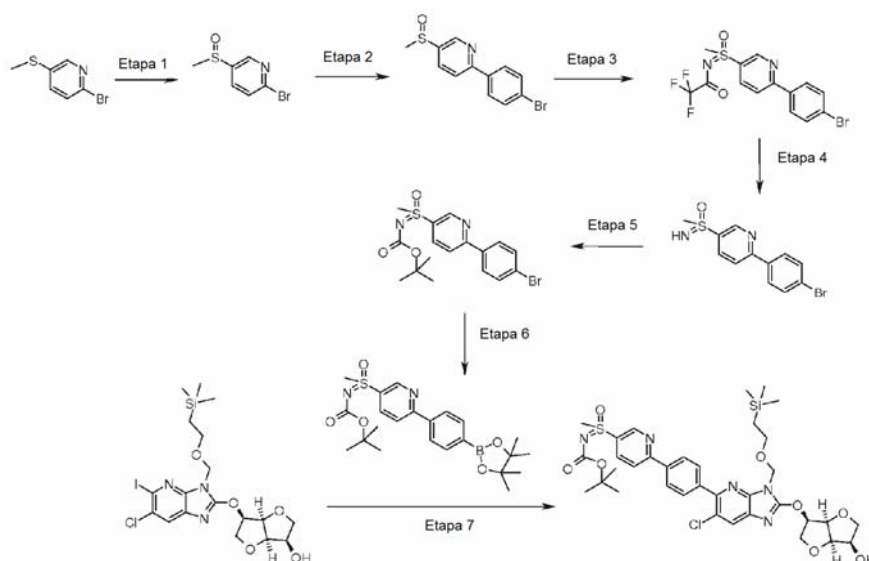
15



El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S-metil-S-(piridin-4-il)-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 1,33$ min; Espectro de masas ($IE N^+$): $m/z = 658 [M+H]^+$.

25 Intermedio 28

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



30

Etapa 1: 2-Bromo-5-metilsulfinil-piridina

Una mezcla de 2-bromo-5-metilsulfinil-piridina (8,67 g), peryodato sódico (12,72 g), ácido acético concentrado (115 ml) y agua (30 µl) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con tiosulfato sódico (solución acuosa al 10 %), carbonato potásico (solución acuosa al 10 %) y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El producto en bruto se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 3): t_R = 0,57 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 220 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: 2-(4-Bromo-fenil)-5-metilsulfinil-piridina

Una mezcla de 2-bromo-5-metilsulfinil-piridina (1,50 g) y ácido 4-bromobenceno borónico (1,20 g), Na₂CO₃ (solución acuosa 2 M, 8,18 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) se purga con argón durante 5 minutos. Se añade complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II)-CH₂Cl₂ (PdCl₂(dppf)xCH₂Cl₂) (223 mg) y la mezcla se agita durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 50:50→0:100) para dar el compuesto del título. CL (método 3): t_R = 0,88 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 296 [M+H]⁺.

20 Etapa 3: 2-(4-Bromofenil)-5-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfonimidoil)piridina

Una mezcla de 2-(4-bromo-fenil)-5-metilsulfinil-piridina (500 mg), 2,2,2-trifluoroacetamida (382 mg), diacetato de yodo-benceno (815 mg), óxido de magnesio (272 mg), dímero de acetato de rodio(II) (19 mg) y K₂CO₃ (1,17 g) en diclorometano (25 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de celite. El filtrado se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70:30→0:100) para dar el compuesto del título. CL (método 3): t_R = 1,09 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 407 [M+H]⁺.

30 Etapa 4: 2-(4-Bromofenil)-5-(S-metilsulfonimidoil)piridina

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-5-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimidoil)piridina (478 mg) y K₂CO₃ (800 mg) en metanol (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío. El producto en bruto se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 3): t_R = 0,87 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 311 [M+H]⁺.

35 Etapa 5: 2-(4-Bromofenil)-5-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)piridina

El compuesto del título se prepara a partir de 2-(4-bromofenil)-5-(S-metil-sulfonimidoil)piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 24 (Etapa 1). CL (método 3): t_R = 1,05 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 411 [M+H]⁺.

40 Etapa 6: 5-(N-terc-Butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina

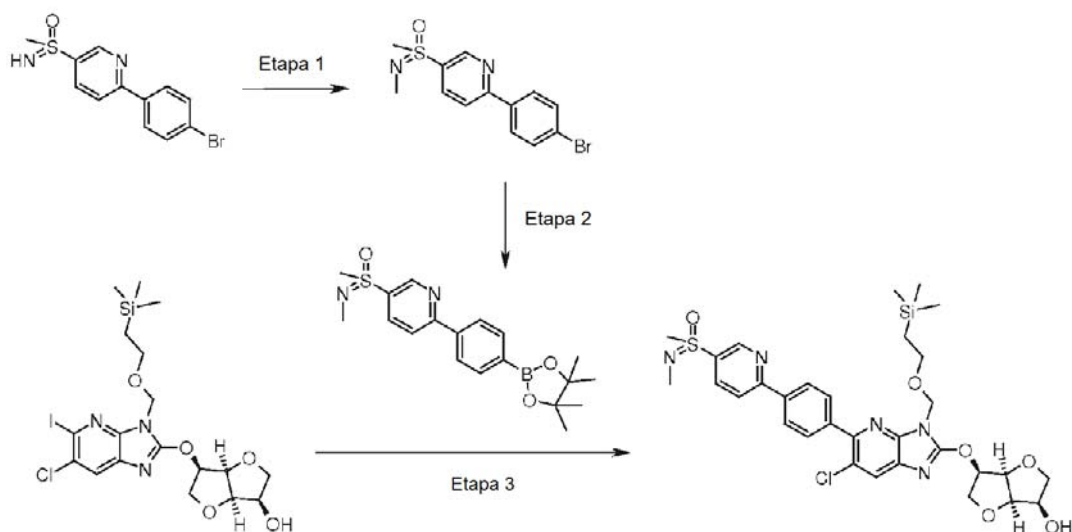
El compuesto del título se prepara a partir de 2-(4-bromofenil)-5-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 8 (Etapa 3). CL (método 1): t_R = 1,15 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 459 [M+H]⁺.

Etapa 7: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 5-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 2): t_R = 0,55 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 758 [M+H]⁺.

55 Intermedio 29

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro-[3,2-b]furan-3-ol



Etapa 1: 2-(4-Bromofenil)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridina

5 El compuesto del título se prepara a partir de 2-(4-bromofenil)-5-(S-metil-sulfonimidoil)piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 11 (Etapa 2). CL (método 3): $t_R = 0,92$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 325$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina

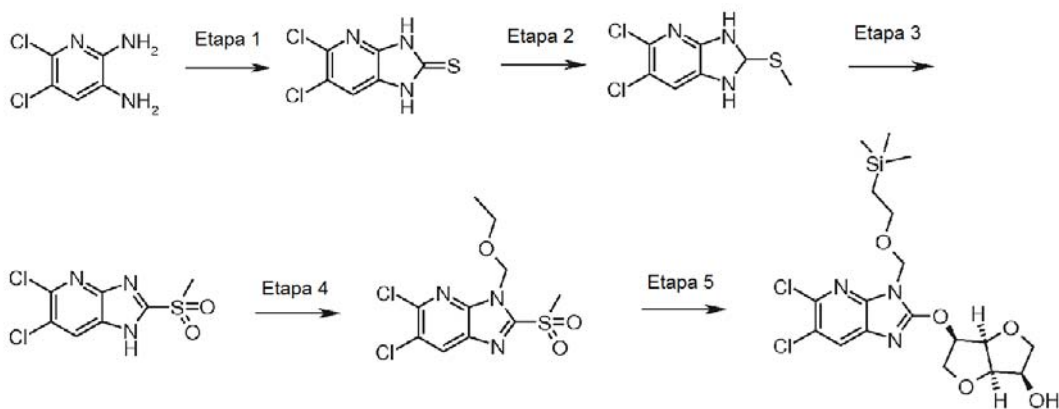
10 El compuesto del título se prepara a partir de 2-(4-bromofenil)-5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 8 (Etapa 3). CL (método 3): $t_R = 1,00$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 373$ [M+H]⁺. Etapa 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 3): $t_R = 1,02$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672$ [M+H]⁺.

20 Intermedio 30

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-Dicloro-3-(2-trimetilsilan-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

25



Etapa 1: 5,6-Dicloro-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-tiona

30 Se añade gota a gota tiosfogeno (4,0 ml) a una mezcla enfriada con hielo de 5,6-dicloropiridin-2,3-diamina (9,18 g) y trietilamina (14,4 ml) en tetrahidrofurano (170 ml). Después de 1 h, el baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden acetato de etilo (500 ml) y ácido clorhídrico (1 N, 200 ml). La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío para dar el

compuesto del título, que se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 1): $t_R = 0,77$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 220$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 5,6-Dicloro-2-metilsulfanil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 5,6-dicloro-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-tiona (10,57 g) y KOH (3,30 g) en etanol (170 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade yoduro de metilo (3,30 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico (1 N) y el precipitado se retira por filtración, se enjuaga con agua y se seca en un desecador para dar el compuesto del título, que se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 1): $t_R = 0,83$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 234$ [M+H]⁺.

Etapa 3: 5,6-Dicloro-2-metilsulfonil-1H-imidazo[4,5-b]piridina

Se añade oxona (20,06 g) a 5,6-dicloro-2-metilsulfanil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina (3,82 g) en una mezcla de agua (50 ml) y acetonitrilo (50 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtra, se diluye con una solución acuosa de KHSO₄ y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para dar el compuesto del título, que se usa para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 1): $t_R = 0,79$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 266$ [M+H]⁺.

Etapa 4: 5,6-Dicloro-2-metilsulfonil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

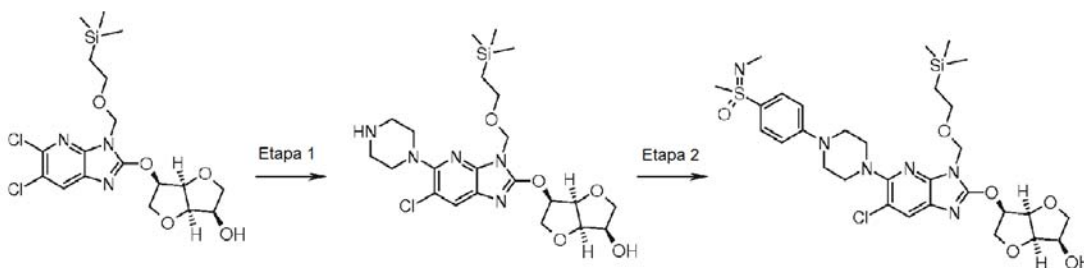
El compuesto del título se prepara a partir de 5,6-dicloro-2-metilsulfonil-1H-imidazo[4,5-b]piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 1 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,21$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 396$ [M+H]⁺.

Etapa 5: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-Dicloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de 5,6-dicloro-2-metilsulfonil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 1 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 1,15$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 462$ [M+H]⁺.

Intermedio 31

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-piperazin-1-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

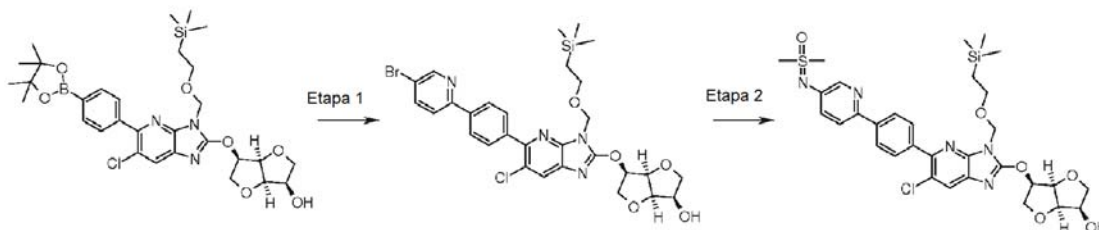
Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-dicloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (400 mg), piperazina (373 mg) y carbonato de cesio (564 mg) en 1,4-dioxano (8 ml) se purga durante 5 minutos con argón. Se añaden tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (40 mg) y 2-diclorohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos, 62 mg) y la mezcla se agita a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice [diclorometano/(diclorometano/metanol/amoniaco 7 M en metanol 50:48:2) 84:16→60:40] para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,84$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 512$ [M+H]⁺.

Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-piperazin-1-il-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (50 mg) y carbonato de cesio (32 mg) en tolueno se purga durante 5 minutos con argón. Se añaden diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (2 mg) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 5 mg) y la mezcla se calienta a 150 °C durante 40 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por HPLC para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,97$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 679$ [M+H]⁺.

Intermedio 32

10 N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida



15 Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-(4-(5-Bromopiridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 2,5-dibromopiridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 659, 661$ [M+H]⁺.

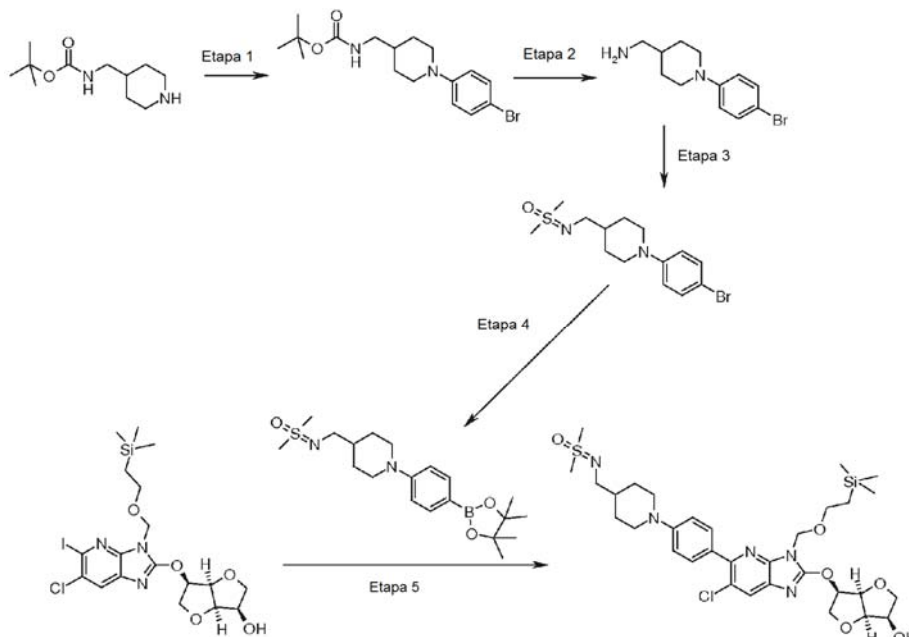
20 Etapa 2: N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-piridin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5-(4-(5-bromopiridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672$ [M+H]⁺.

30

Intermedio 33

N-(1-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



35

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico

Una mezcla de 1-bromo-4-yodo-benceno (1,32 g), éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico (1,00 g) y Cs_2CO_3 (2,28 g) en 1,4-dioxano (30 ml) se purga con argón durante 5 minutos. Se añaden tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (90 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 216 mg). La mezcla se agita a 110 °C durante una noche y después se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de NH_4Cl (10 %). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 93:7→70:30) para dar el compuesto del título. CL (método 4): $t_R = 0,94$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 369, 371$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: C-[1-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-il]-metilamina

El compuesto del título se prepara a partir de éster terc-butílico del ácido [1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente. CL (método 4): $t_R = 0,63$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 269, 271$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: N-[1-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-S,S-dimetilsulfoximida

Se calienta dimetil sulfona (285 mg) a 130 °C en una atmósfera de argón, se añade en porciones tetrafluoroborato de 4-bromobenzenodiazonio (272 mg) y la mezcla resultante se agita durante 30 min a 130 °C. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se disuelve en acetonitrilo (2 ml). Se añaden N,N-diisopropiletilamina (0,19 ml) y C-[1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-il]-metilamina (300 mg) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluye con acetonitrilo (2 ml), se acidifica con ácido trifluoroacético, se filtra y se purifica por HPLC en una fase inversa para dar el compuesto del título. CL (método 4): $t_R = 0,68$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 346$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: N-{1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-ilmetil}-S,S-dimetilsulfoximida

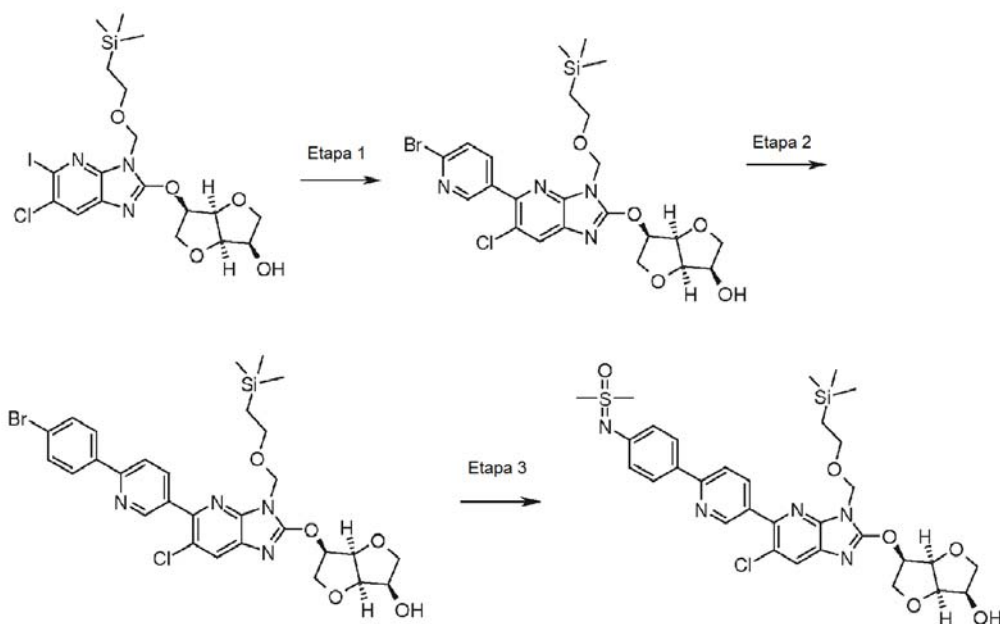
El compuesto del título se prepara a partir de N-[1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 8 (Etapa 3). CL (método 5): $t_R = 1,08$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 393$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: N-(1-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara por acoplamiento de Suzuki de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol con N-{1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-4-ilmetil}-S,S-dimetilsulfoximida usando bis(di-terc-butyl(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaldio (II) como catalizador, K_2CO_3 como base y etanol/agua como disolvente. CL (método 4): $t_R = 0,83$ min; Espectro de masas (IEN^+): $m/z = 692$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 34

N-(4-{5-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(6-Bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

5 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y ácido 2-bromopiridin-5-borónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 6): $t_R = 0,76$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 583, 585 [M+H]^+$.

Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[6-(4-Bromo-fenil)-piridin-3-il]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

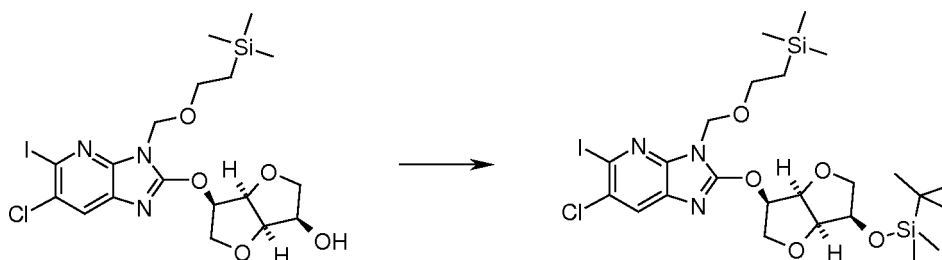
15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(6-bromo-piridin-3-il)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y ácido 4-bromo-bencenoborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 4): $t_R = 1,30$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 661, 663 [M+H]^+$.

Etapa 3: N-(4-{5-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida

25 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[6-(4-bromo-fenil)-piridin-3-il]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 2). CL (método 5): $t_R = 1,02$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672 [M+H]^+$.

Intermedio 35

2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

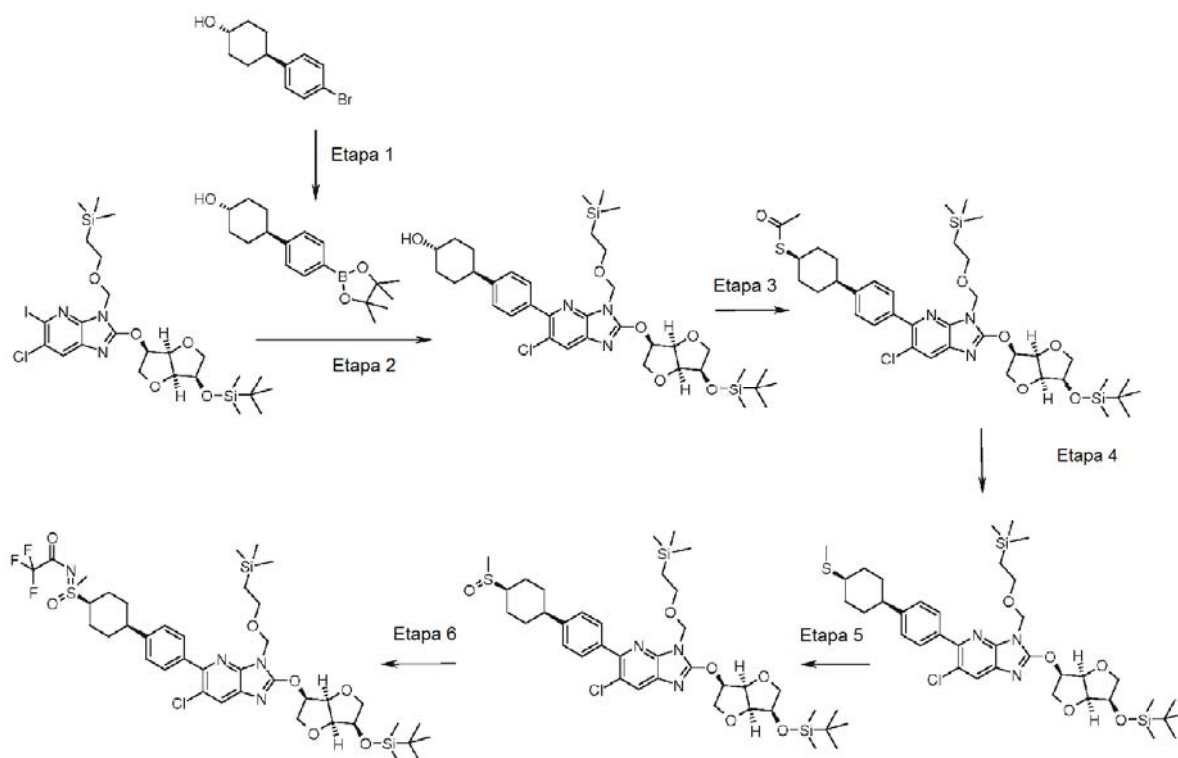


35 Se añade terc-butil-cloro-dimetil-silano (430 mg) a una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (1,05 g) e imidazol (260 mg)

en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añaden acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 99:1→70:30) para dar el compuesto del título. CL (método 2): t_R = 1,23 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 668 [M+H]⁺.

Intermedio 36

N-(cis-4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexanil)-(metil)oxido-λ⁴-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida



Etapa 1: trans-4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara a partir de trans-4-(4-bromo-fenil)-ciclohexanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 8 (Etapa 3), usando bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaldio (II) como catalizador. CL (método 1): t_R = 1,07 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 303 [M+H]⁺.

Etapa 2: trans-4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexanol

El compuesto del título se prepara por acoplamiento de Suzuki de 2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina con trans-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexanol usando bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaldio (II) como catalizador, K₂CO₃ como base y etanol/agua como disolvente. CL (método 2): t_R = 1,14 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 716 [M+H]⁺.

Etapa 3: Se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo de S-(4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexil)éster del ácido cis-tioacético (38 µl) a una mezcla enfriada con hielo de trans-4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexanol (313 mg) y trietilamina (80 µl) en diclorometano (3,00 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja calentar temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se añade diclorometano y la fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 99:1→50:50). El mesilato se disuelve en N,N-dimetilformamida (2,00 ml), se añade tioacetato potásico (66 mg) y la mezcla se agita durante una noche a 70 °C. Se añade acetato de etilo y la fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de

etilo 99:1→70:30) para dar el compuesto del título. CL (método 2): $t_R = 1,32$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 774$ [M+H]⁺.

5 Etapa 4: cis-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-5-[4-(4-metilsulfanil-ciclohexil)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de S-(4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexil éster del ácido cis-tioacético (114 mg), K₂CO₃ (62 mg) y yoduro de metilo (30 μl) en metanol (2,00 ml) se agita durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se concentra al vacío y se añade acetato de etilo al residuo. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío para dar el compuesto del título. CL (método 2): $t_R = 1,35$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 746$ [M+H]⁺.

15 Etapa 5: cis-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-5-[4-(4-metanosulfinil-ciclohexil)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se añade una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (35 %, 17 μl) a una solución de cis-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-5-[4-(4-metilsulfanil-ciclohexil)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (63 mg) en hexafluoroisopropanol (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se inactiva con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío para dar el compuesto del título. CL (método 2): $t_R = 1,09$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 762$ [M+H]⁺.

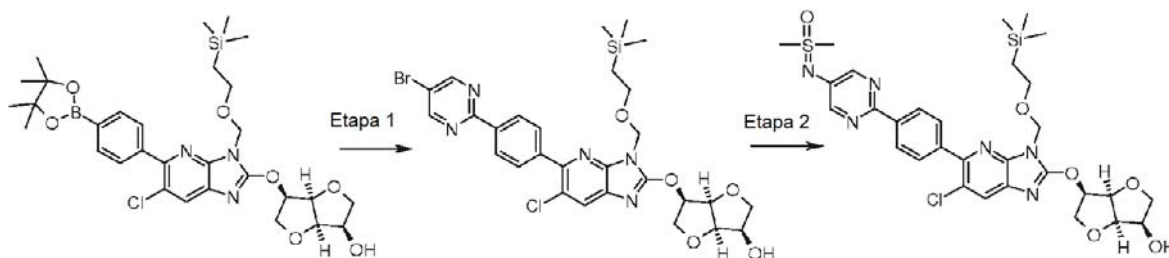
25 Etapa 6: N-(4-[4-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexanil)-(metil)oxido-λ³-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida

El compuesto del título se prepara a partir de cis-2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-5-[4-(4-metanosulfinil-ciclohexil)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 3). CL (método 2): $t_R = 1,20$ min.

Intermedio 37

35

N-(2-[4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-pirimidin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida



40

Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 5-bromo-2-yodopirimidina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,28$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 660, 662$ [M+H]⁺.

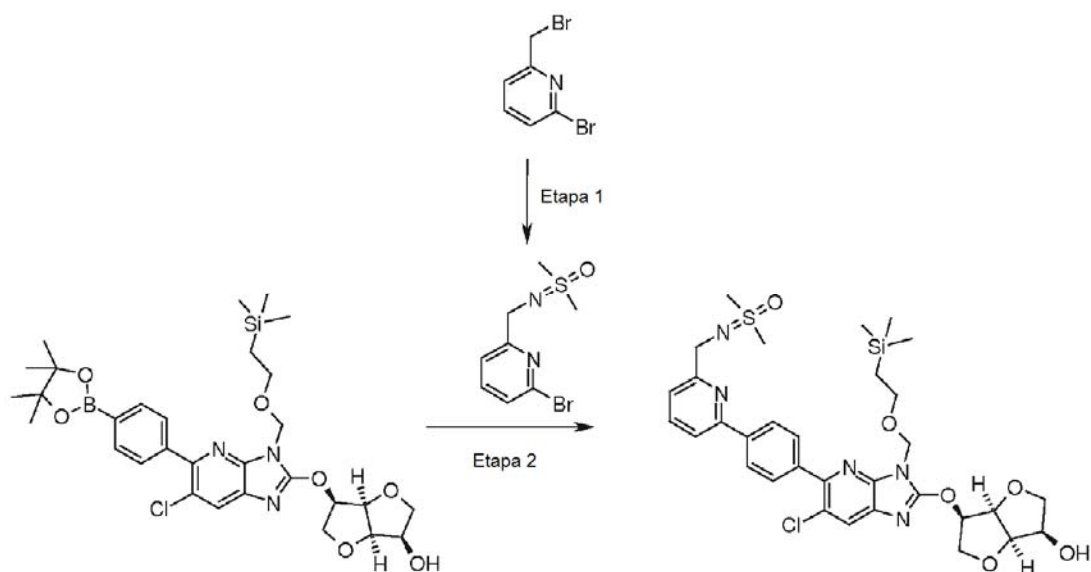
50 Etapa 2: N-(2-[4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-pirimidin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 673$ [M+H]⁺.

55

Intermedio 38

N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-6-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



5

Etapa 1: N-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

Se añade hidruro potásico (105 mg) a una mezcla enfriada con hielo de S,S-dimetilsulfoximida (34 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (6 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 h. Se añade 2-bromo-6-bromometil-piridina (101 mg), la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche y se inactiva con agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol acetato 99:1→90:10) para dar el compuesto del título. CL (método 1): t_R = 0,62 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 264, 266 [M+H]⁺.

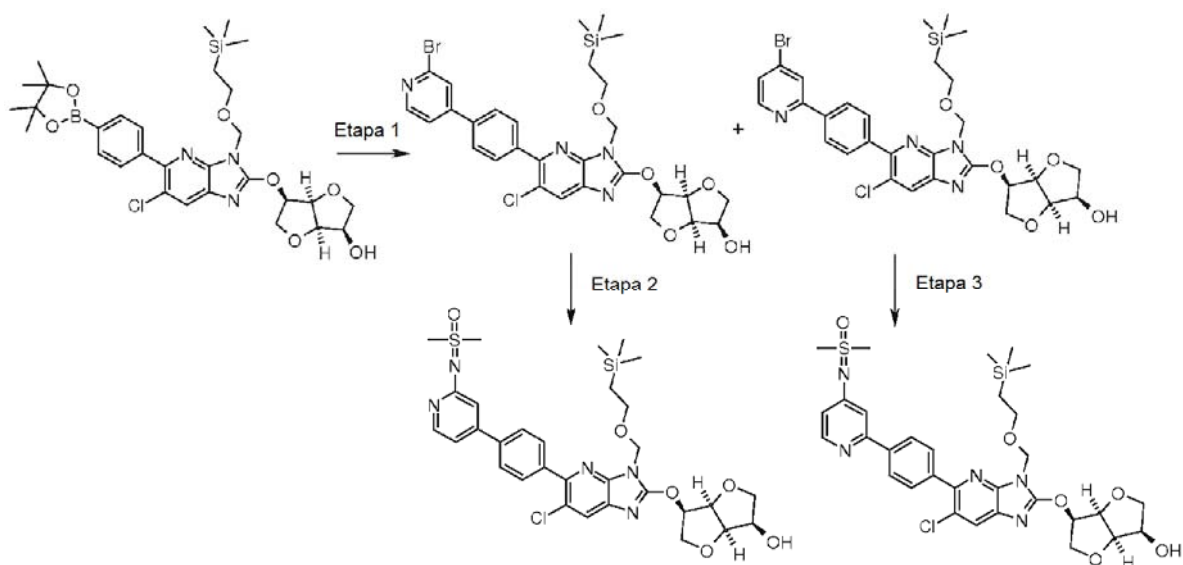
Etapa 2: N-(2-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-6-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): t_R = 0,95 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 686 [M+H]⁺.

Intermedios 39 y 40

N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil}-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida y N-(2-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil}-piridin-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida

30



5 **Etapa 1:** (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(2-Bromo-piridin-4-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(4-Bromo-piridin-2-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

Los compuestos del título se preparan a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 2,4-dibromopiridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). Isómero 39.1: CL (método 1): $t_R = 1,27$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 659, 661 [M+H]^+$.
 10 Isómero 40.1: CL (método 1): $t_R = 1,25$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 659, 661 [M+H]^+$.

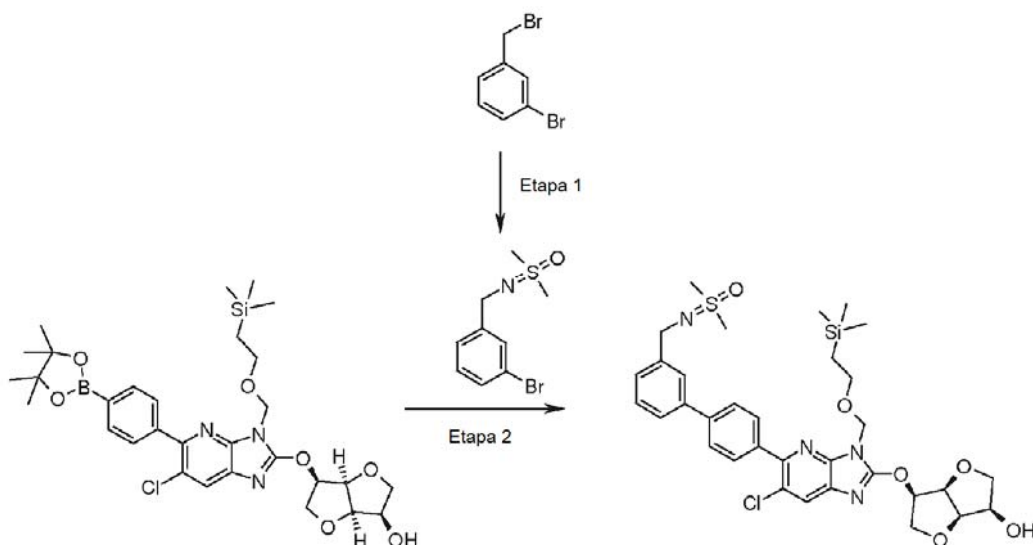
15 **Etapa 2:** N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(2-bromo-piridin-4-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Isómero 39.1) y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672 [M+H]^+$.

20 **Etapa 3:** N-(2-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(4-bromo-piridin-2-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Isómero 40.1) y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 0,94$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672 [M+H]^+$.
 Intermedio 41

30 **N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida**



Etapa 1: N-(3-Bromo-bencil)-S,S-dimetilsulfoximida

5 El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-3-bromometil-benceno y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 38 (Etapa 1). CL (método 4): $t_R = 0,72$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 262, 264 [M+H]^+$.

Etapa 2: N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

10

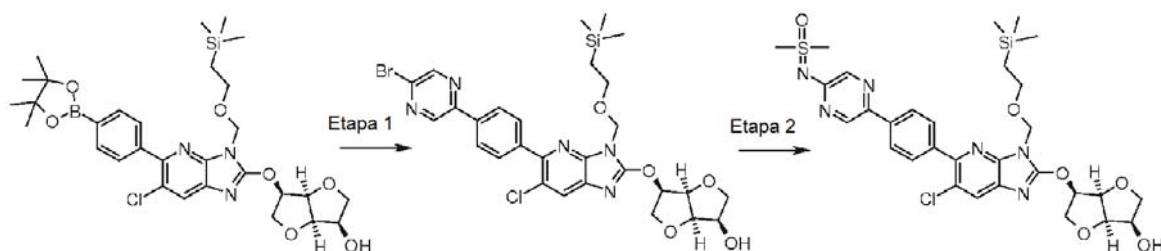
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(3-bromo-bencil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 4): $t_R = 0,97$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 685 [M+H]^+$.

15

Intermedio 42

N-(5-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-pirazin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

20



Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-Bromo-pirazin-2-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

25

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 2,5-dibromopirazina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,26$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 660, 662 [M+H]^+$.

30

Etapa 2: N-(5-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-pirazin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(5-bromo-pirazin-2-il)-fenil]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetilsulfoximina

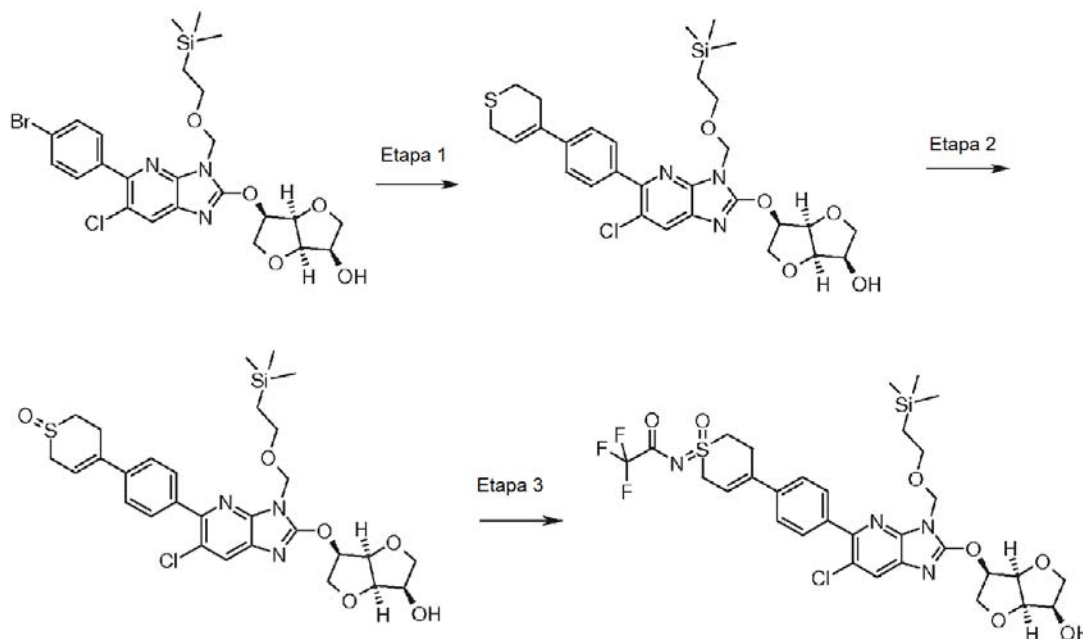
35

siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 673$ [M+H]⁺.

Intermedio 43

5

N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-1-ilideno)-2,2,2-trifluoro-acetamida



10

Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

15

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,26$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 602$ [M+H]⁺.

20

Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(1-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁴-tiopiran-4-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

25

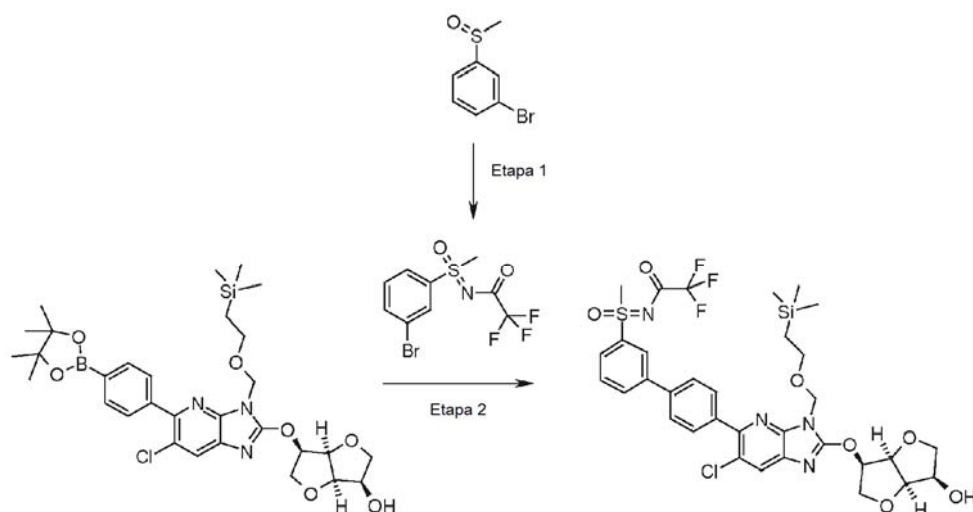
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 36 (Etapa 5). CL (método 1): $t_R = 1,00$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 618$ [M+H]⁺.

30

Etapa 3: N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-1-ilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida

35 Intermedio 44

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(3'-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimido-il)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



Etapa 1: 1-Bromo-3-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfonimidoil)-benceno

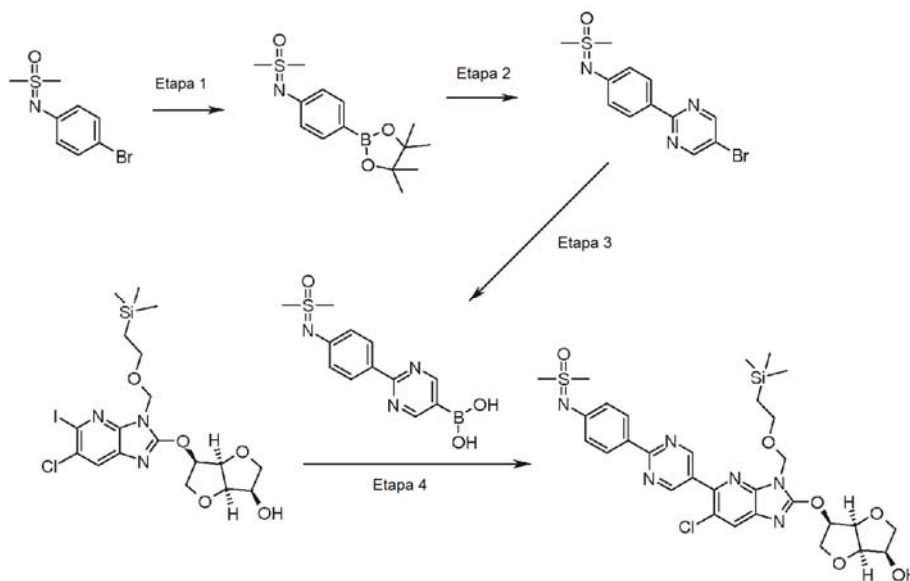
5 El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-3-metilsulfinil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 3). CL (método 4): $t_R = 1,23$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 330, 332$ [M+H]⁺.

10 Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(3'-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimidoil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 1-bromo-3-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfonimidoil)-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 6): $t_R = 0,81$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 753$ [M+H]⁺.

Intermedio 45

20 N-(4-{5-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-S,S-dimetilsulfoximida

25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-bromofenil)-S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 8 (Etapa 3). CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 296$ [M+H]⁺.

Etapa 2: N-[4-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-S,S-dimetilsulfoximida

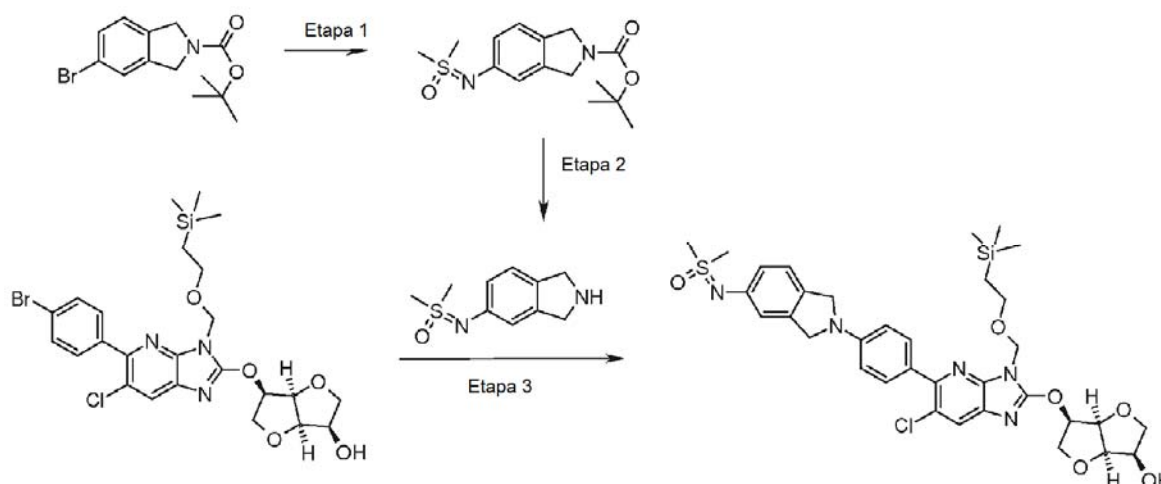
El compuesto del título se prepara a partir de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-S,S-dimetilsulfoximida y 5-bromo-2-yodopirimidina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,89$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 326, 328 [M+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 2-(N-(dimetiloxido- λ^4 -sulfanilideno)-fenil)-pirimidin-5-borónico

El compuesto del título se prepara a partir de N-[4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-fenil]-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 8 (Etapa 3). El ácido borónico libre se forma directamente en estas condiciones. CL (método 1): $t_R = 0,63$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 292 [M+H]^+$. Etapa 4: N-(4-(5-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-yodo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y ácido 2-(N-(dimetiloxido- λ^4 -sulfanilideno)-fenil)-pirimidin-5-borónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 673 [M+H]^+$.

20 Intermedio 46

N-(2-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida

25

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 5-[N-(dimetiloxido- λ^4 -sulfanilideno))-1,3-dihidroisoindolo-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-1,3-dihidroisoindolo-2-carboxílico y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 9. CL (método 4): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 311 [M+H]^+$.

Etapa 2: Clorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de éster terc-butílico del ácido 5-[N-(dimetiloxido- λ^4 -sulfanilideno))-1,3-dihidroisoindolo-2-carboxílico por tratamiento con HCl en 1,4-dioxano (4 N) a 60 °C. CL (método 4): $t_R = 0,10$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 211 [M+H]^+$.

Etapa 3: N-(2-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida

Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (300 mg), clorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida (164 mg) y Cs₂CO₃ (590 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) se purga con argón durante 5 minutos. Se añaden 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos, 17 mg) y acetato de paladio (II) (8 mg) y la mezcla se agita en una atmósfera de argón durante una noche a 105 °C. Se añaden más RuPhos (25 mg) y acetato de paladio (II) (10 mg) y la mezcla se agita otra noche a 105 °C en una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄,

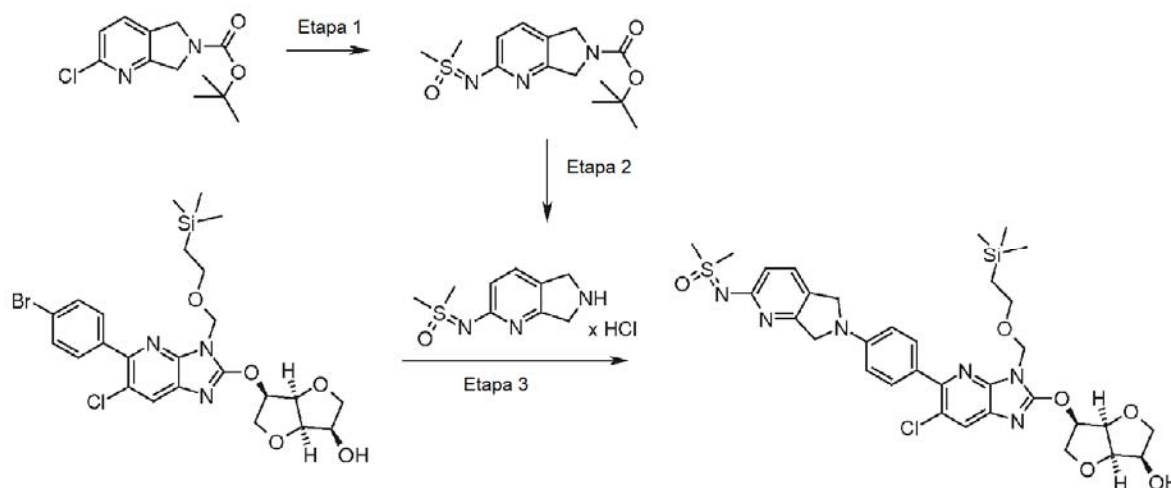
45

y se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC para dar el compuesto del título. CL (método 4): $t_R = 1,14$ min; Espectro de masas ($IE N^+$): $m/z = 712 [M+H]^+$.

Intermedio 47

5

N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



10

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 2-[N-(dimetiloxido- λ^4 -sulfanilideno)]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico

15

El compuesto del título se prepara a partir de éster terc-butílico del ácido 2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 23 (Etapa 1) usando tolueno como disolvente. CL (método 4): $t_R = 0,77$ min; Espectro de masas ($IE N^+$): $m/z = 312 [M+H]^+$.

Etapa 2: Clorhidrato de N-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

20

El compuesto del título se prepara a partir de éster terc-butílico del ácido 2-[N-(dimetiloxido- λ^4 -sulfanilideno)]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxílico por tratamiento con HCl en 1,4-dioxano (4 N) a 100 °C. CL (método 4): $t_R = 0,10$ min; Espectro de masas ($IE N^+$): $m/z = 212 [M+H]^+$.

25

Etapa 3: N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

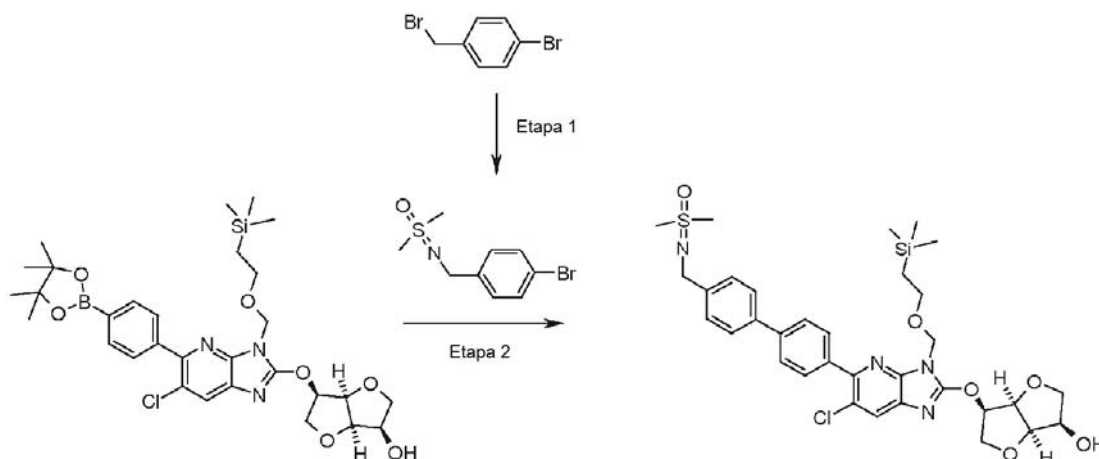
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y clorhidrato de N-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 46 (Etapa 3). CL (método 4): $t_R = 0,97$ min; Espectro de masas ($IE N^+$): $m/z = 713 [M+H]^+$.

30

Intermedio 48

35

N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-(4-Bromo-bencil)-S,S-dimetilsulfoximida

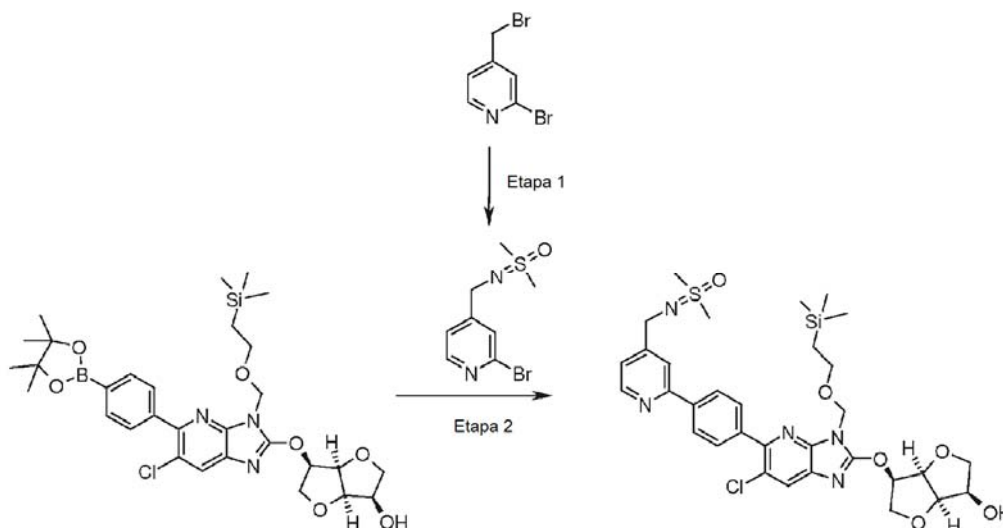
- 5 El compuesto del título se prepara a partir de bromuro de 4-bromobencilo y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 38 (Etapa 1). CL (método 4): $t_R = 0,72$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 262, 264 [M+H]^+$.

10 Etapa 2: N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

- 15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(4-bromobencil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 4): $t_R = 0,96$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 685 [M+H]^+$.

Intermedio 49

20 N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



25 Etapa 1: N-(2-Bromo-piridin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

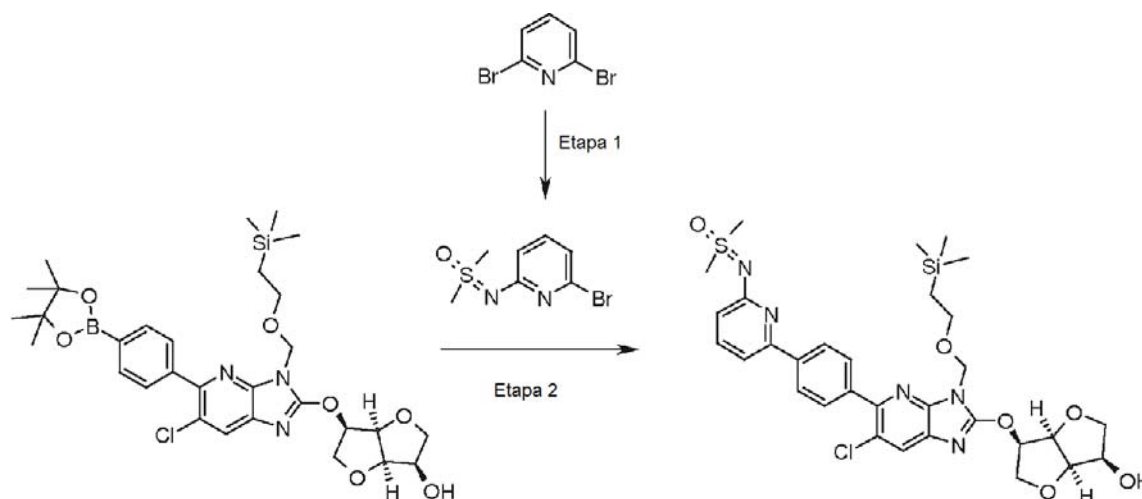
- El compuesto del título se prepara a partir de 2-bromo-4-bromometil-piridina y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 38 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,54$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 263, 265 [M+H]^+$.

Etapa 2: N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(2-bromopiridin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 686$ [M+H]⁺.

Intermedio 50

N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-fenil)-piridin-2-il}-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-(6-Bromo-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximina

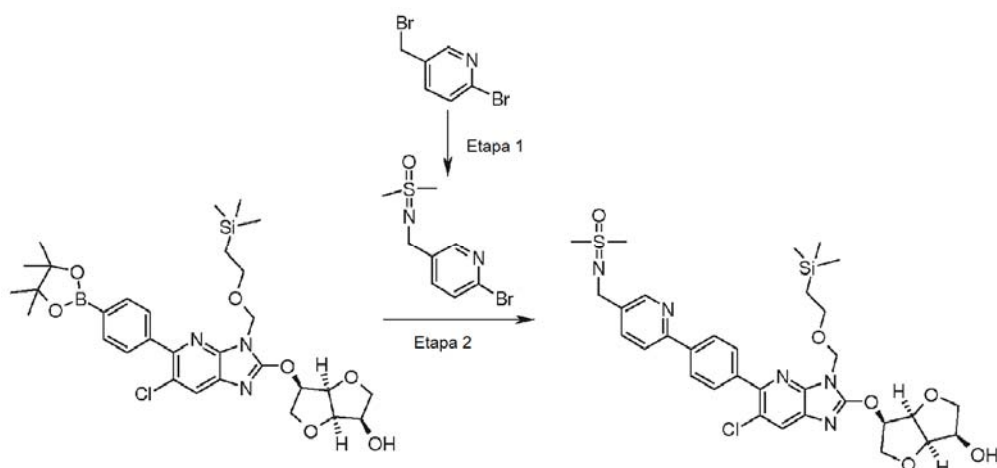
Una mezcla de 2,6-dibromo-piridina (300 mg), S,S-dimetilsulfoximina (118 mg), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo rac. (24 mg) y terc-butóxido sódico (122 mg) en tolueno (6 ml) en un vial para microondas se purga con argón durante 5 minutos. Se añade bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (22 mg), el vial se cierra herméticamente y la mezcla se calienta a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla del producto se filtra sobre celite, usando éter dietílico como eluyente. El filtrado se concentra al vacío y el residuo se tritura con tolueno/hexano. El precipitado se retira por filtración y se seca para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,76$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 249, 251$ [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil)-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(6-bromopiridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,97$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 672$ [M+H]⁺.

Intermedio 51

N-(6-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-(6-Bromo-piridin-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

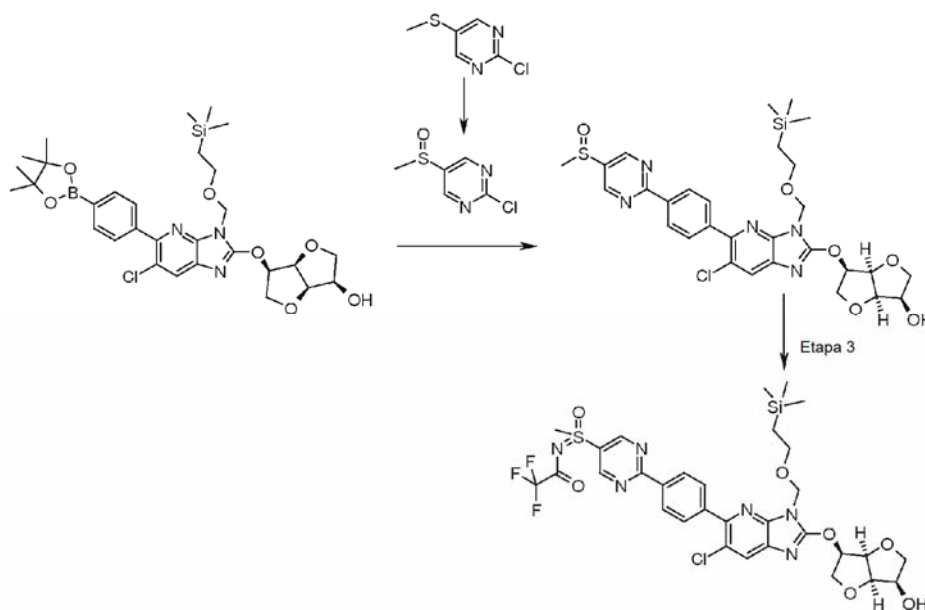
5 El compuesto del título se prepara a partir de 2-bromo-5-bromometil-piridina y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 38 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,57$ min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 263, 265 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: N-(6-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,90$ min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 686 [M+H]⁺.

Intermedio 52

20 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfon-imidoil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



Etapa 1: 2-Cloro-5-metilsulfanil-pirimidina

25 Una mezcla de 2-cloro-5-metilsulfanil-pirimidina (264 mg), metaperodato sódico (487 mg), metanol (12 ml) y agua (3 ml) se agita a 40 °C durante 6 h. Se añade más metaperodato sódico (150 mg) y la mezcla de reacción se agita a 30 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto en bruto se usa

para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. CL (método 1): $t_R = 0,25$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 177$ [M+H]⁺.

Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(5-metanosulfinil-pirimidin-2-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

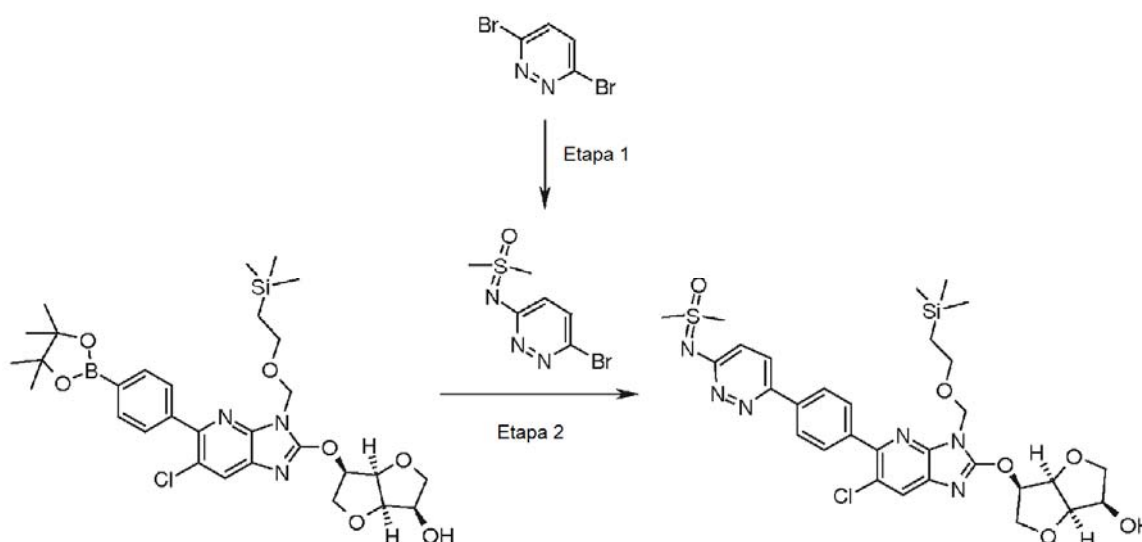
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 2-cloro-5-metilsulfinil-pirimidina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 2) usando etanol como disolvente. CL (método 1): $t_R = 1,04$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 644$ [M+H]⁺.

Etapa 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(5-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimidoil)pirimidin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(5-metanosulfinil-pirimidin-2-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 3). CL (método 1): $t_R = 1,17$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 755$ [M+H]⁺.

Intermedio 53

N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-fenil]-piridazin-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-(6-Bromo-piridazin-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida

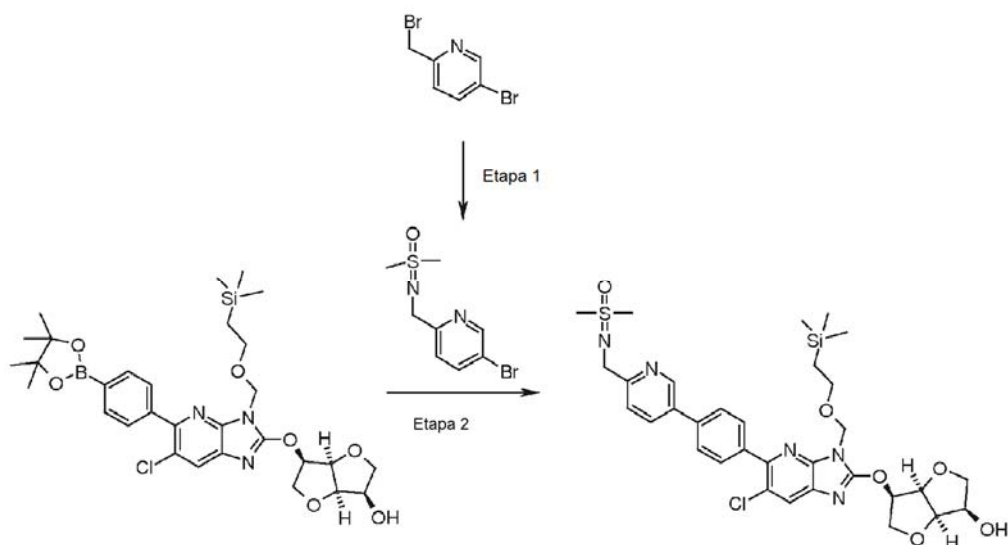
El compuesto del título se prepara a partir de 3,6-dibromo-piridazina y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 15 (Etapa 1) usando terc-butóxido sódico en lugar de carbonato de cesio. CL (método 7): $t_R = 0,59$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 250, 252$ [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-fenil]-piridazin-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(6-bromo-piridazin-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1) usando etanol como disolvente. CL (método 1): $t_R = 0,95$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 673$ [M+H]⁺.

Intermedio 54

N-(5-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-fenil]-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-(5-Bromo-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

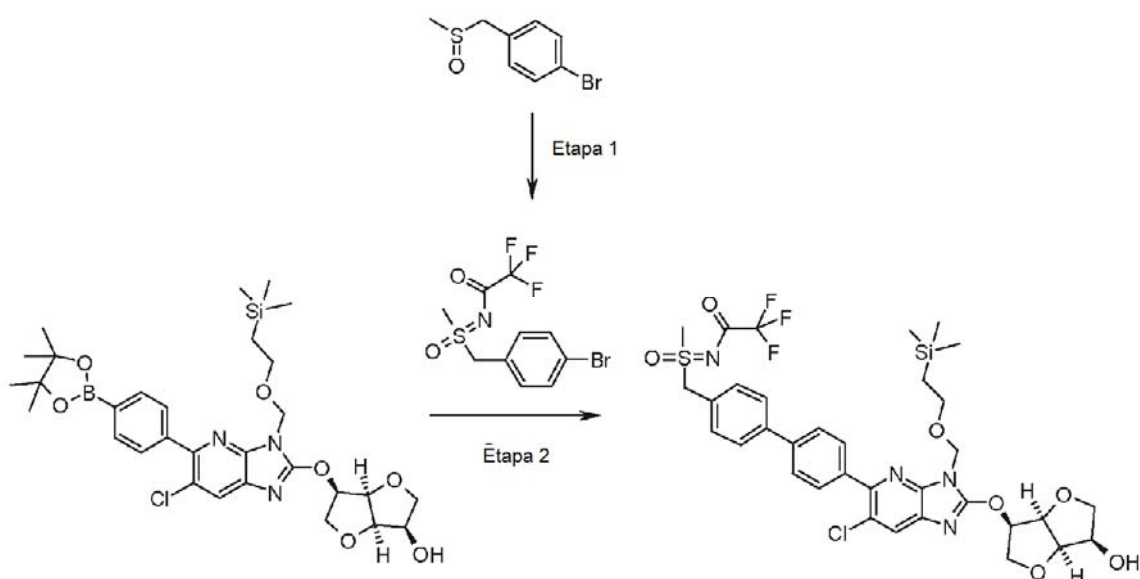
5 El compuesto del título se prepara a partir de 5-bromo-2-bromometil-piridina y S,S-dimetilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 38 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,59$ min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 263, 265 [M+H]⁺.

10 **Etapa 2:** N-(5-(4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil)-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,92$ min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 686 [M+H]⁺.

Intermedio 55

20 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4'-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimidoilmetil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



Etapa 1: 1-Bromo-4-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfonimidoilmetil)-benceno

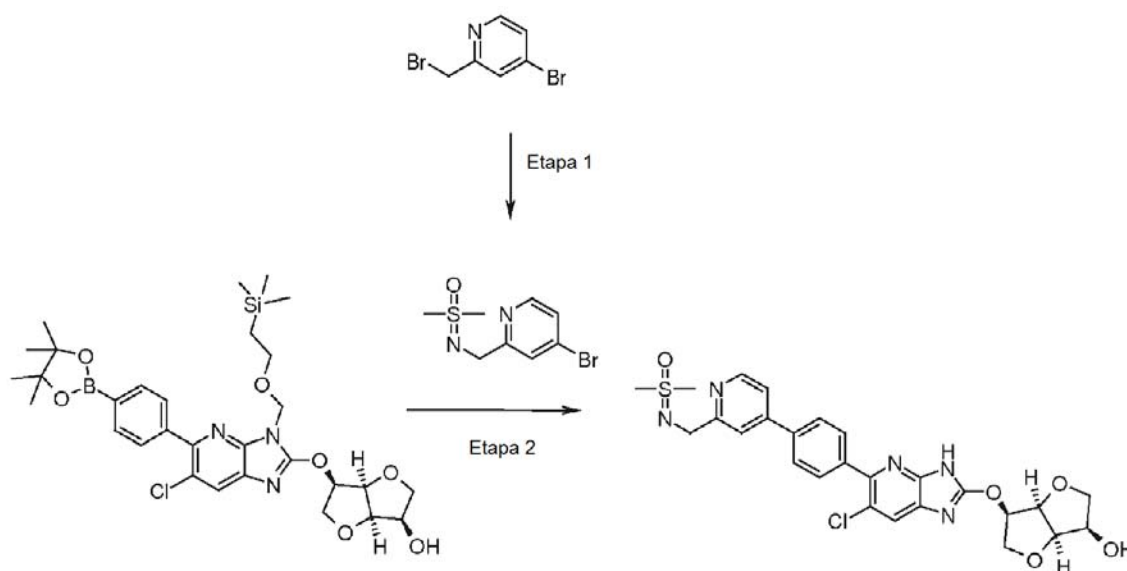
25 El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-4-metanosulfinilmetil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 3). CL (método 1): $t_R = 1,00$ min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 345 [M+H]⁺.

Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4'-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimidoilmetil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y 1-bromo-4-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfonimidoilmetil)-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 1,17$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 767$ [M+H]⁺.

Intermedio 56

N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



Etapa 1: N-(4-Bromo-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

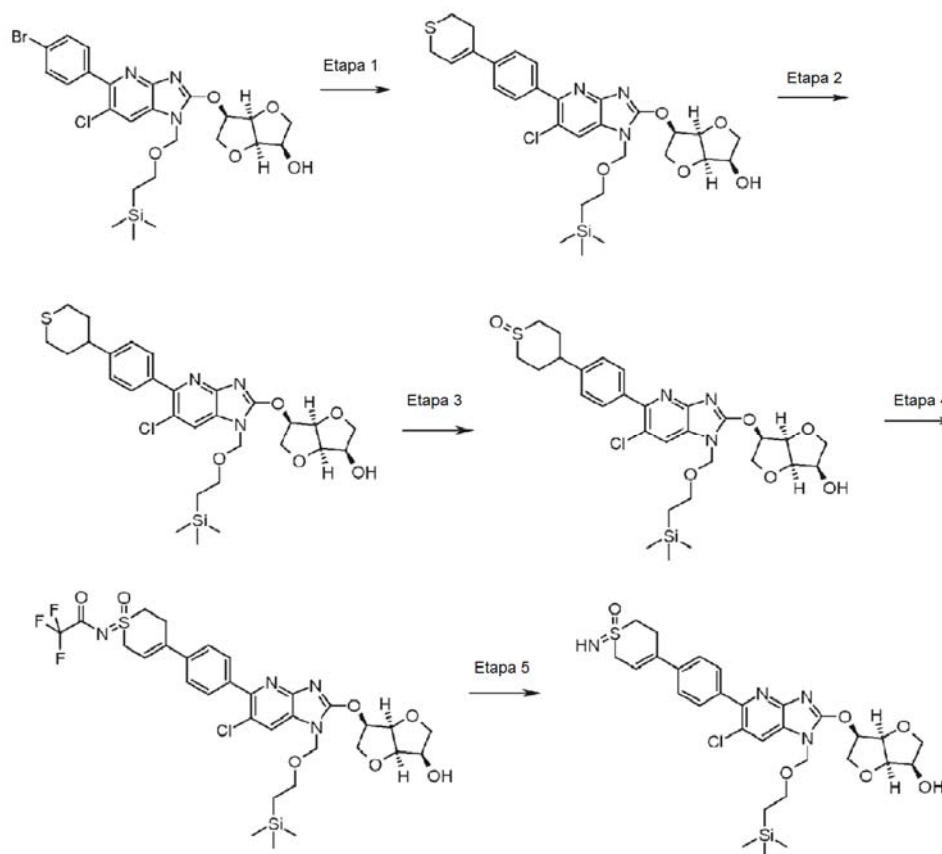
Una mezcla de S,S-dimetilsulfoximina (359 mg), terc-butolato potásico (425 mg) y dioxano (6 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agita durante 1 h en una atmósfera de argón a 0 °C en un baño de hielo. Se añade 4-bromo-2-bromometil-piridina (792 mg) disuelta en tetrahidrofurano, el baño de hielo se retira y la mezcla resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo se purifica por HPLC para dar el compuesto del título. CL (método 5): $t_R = 0,66$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 263, 265$ [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol y N-(4-bromo-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 4): $t_R = 0,88$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 686$ [M+H]⁺.

Intermedio 57

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Diastereómero 1 y Diastereómero 2)



Etapa 1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

5 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 1). CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 602$ [M+H]⁺.

Etapa 2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

15 El compuesto del título se prepara por hidrogenación de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol en presencia de paladio sobre carbón (10 %) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. CL (método 1): $t_R = 1,27$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 604$ [M+H]⁺.

Etapa 3: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

20 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(tetrahidrotiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 36 (Etapa 5). CL (método 1): $t_R = 1,01$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 620$ [M+H]⁺.

Etapa 4: N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-1-oxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-1-ilideno)-2,2,2-trifluoro-acetamida

30 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-cloro-5-[4-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 3). CL (método 1): $t_R = 1,14$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 731$ [M+H]⁺.

Etapa 5: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Diastereómero 1 y Diastereómero 2)

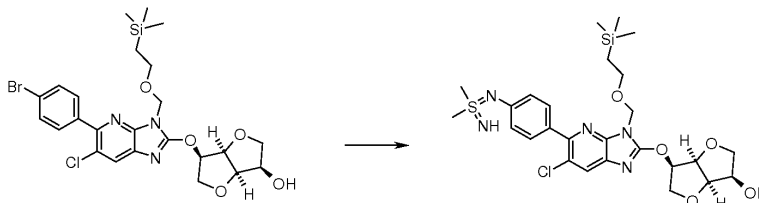
El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-1-oxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-1-ilideno)-2,2,2-trifluoro-acetamida por tratamiento con carbonato potásico en metanol a temperatura ambiente.

Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol 95:5→80:20)

- 5 Diastereómero 1: CL (método 1): $t_R = 0,92$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 635$ [M+H]⁺.
Diastereómero 2: CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 635$ [M+H]⁺.

Intermedio 58

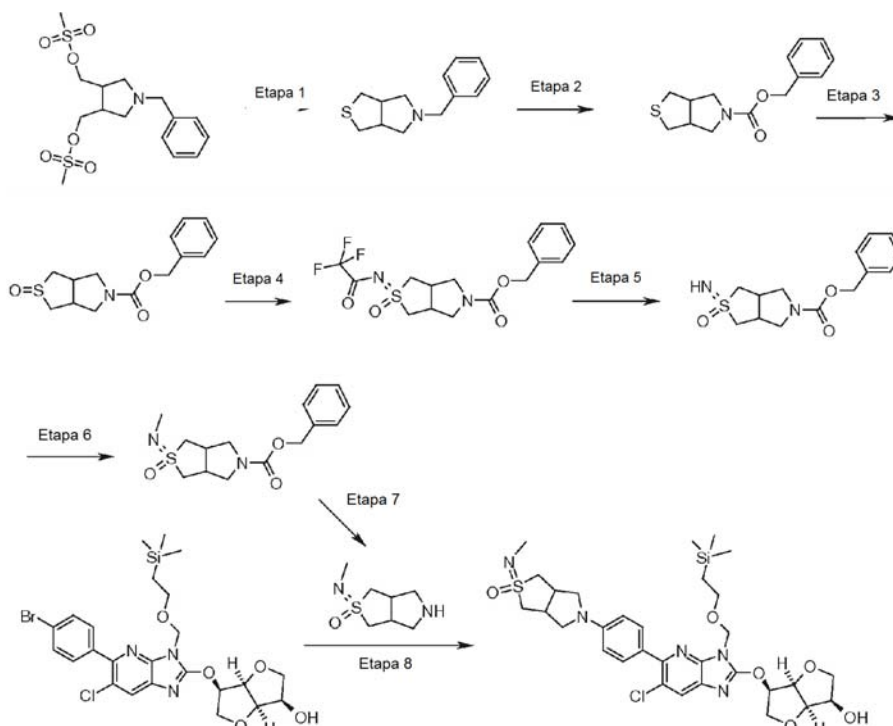
- 10 N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetil-sulfondiimina



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y S,S-dimetil-sulfondiimina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 2 (Etapa 2). CL (método 1): $t_R = 0,89$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 594$ [M+H]⁺.

20 Intermedio 59

(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4-(2-metilimino-2-oxo-hexahidro-2 λ^6 -tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol



- 25 Etapa 1: 5-Bencil-hexahidro-tieno[3,4-c]pirrol

Una mezcla de 1-bencil-3,4-di(metilsulfonilo)metilpirrolidina (6,00 g), sulfuro sódico (1,61 g), Aliquat-336 (1,29 g), tolueno y agua se agita durante una noche a 90 °C. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/ciclohexano 50:50→100:0) para dar el compuesto del título. CL (método 4): $t_R = 0,66$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 220$ [M+H]⁺.

- 30

Etapa 2: 5-Benciloxicarbonil-hexahidro-tieno[3,4-c]pirrol

Se añade gota a gota cloroformiato de bencilo (2,72 g) a una solución enfriada con hielo de 5-bencil-hexahidro-tieno[3,4-c]pirrol (1,00 g) en diclorometano. La mezcla resultante se agita durante una noche a temperatura ambiente, se concentra al vacío, se diluye con acetonitrilo, se basicifica con una solución de hidróxido de amonio y se filtra. El filtrado se purifica por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título. CL (método 5): $t_R = 1,00$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 264$ [M+H]⁺.

Etapa 3: Éster bencílico del ácido 2-oxo-hexahidro-2λ⁴-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara por oxidación de 5-benciloxicarbonil-hexahidro-tieno[3,4-c]pirrol con metaperyodato sódico en una mezcla de metanol y agua a temperatura ambiente. CL (método 5): $t_R = 0,77$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 280$ [M+H]⁺.

Etapa 4: Éster bencílico del ácido 2-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-acetilimino)-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de éster bencílico del ácido 2-oxo-hexahidro-2λ⁴-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 28 (Etapa 3). CL (método 5): $t_R = 0,97$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 391$ [M+H]⁺.

Etapa 5: Éster bencílico del ácido 2-imino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de éster bencílico del ácido 2-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-acetilimino)-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico por tratamiento con carbonato potásico en metanol a temperatura ambiente. CL (método 5): $t_R = 0,75$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 295$ [M+H]⁺.

Etapa 6: Éster bencílico del ácido 2-metilimino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de éster bencílico del ácido 2-imino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 11 (Etapa 2). CL (método 5): $t_R = 0,79$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 309$ [M+H]⁺.

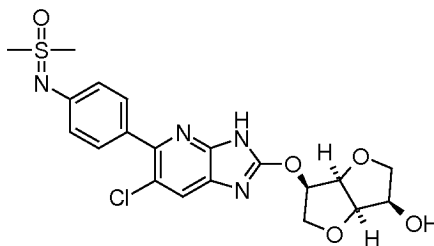
Etapa 7: Bromhidrato de metil-(2-oxo-octahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-2-ilideno)-amina

El compuesto del título se prepara a partir de éster bencílico del ácido 2-metilimino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-carboxílico por tratamiento con ácido bromhídrico en ácido acético a temperatura ambiente. CL (método 5): $t_R = 0,14$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 175$ [M+H]⁺.

Etapa 8: (3R,3aR,6R,6aR)-6-[6-Cloro-5-[4-(2-metilimino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-bromo-fenil)-6-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol y bromhidrato de metil-(2-oxo-octahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-2-ilideno)-amina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Intermedio 46 (Etapa 2). CL (método 5): $t_R = 1,01$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 676$ [M+H]⁺.

Ejemplo 1

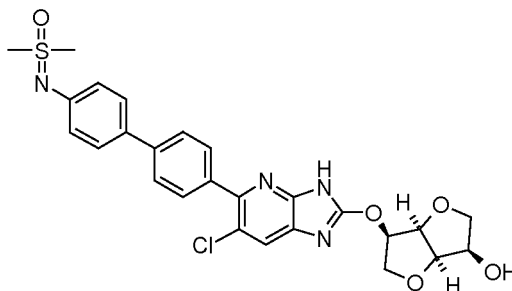
N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetilsulfoximida

Una mezcla de N-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetilsulfoximida (60 mg) y KHSO₄ (solución acuosa 2 M, 45 μl) en ácido fórmico (1,2 ml) se agita durante 2 h a 60 °C. La mezcla se enfría a 0 °C en un baño de hielo y el pH se ajusta a 11 añadiendo NaOH (solución acuosa 10 M). Se añade tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se añade ácido clorhídrico (4 N) hasta que el pH alcanza 6. La mezcla se diluye con acetato

de etilo, se lava con agua y salmuera, y se seca sobre MgSO₄. Los disolventes se evaporan al vacío y el residuo se purifica por HPLC en una fase inversa para dar el compuesto del título. CL (método 1): t_R = 0,73 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 465 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 2

N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida

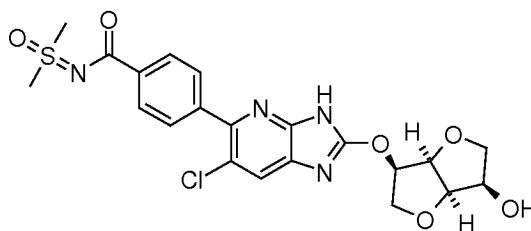


10 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): t_R = 0,85 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 541 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 3

20 N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil)-S,S-dimetilsulfoximida

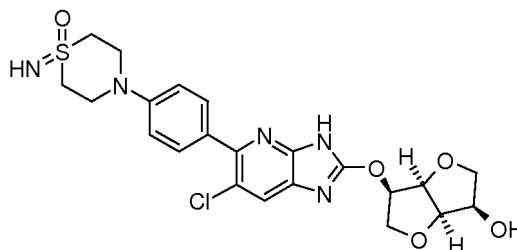


25 El compuesto del título se prepara a partir de 4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): t_R = 0,76 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 493 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 4

30 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(S-imino-S-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



35 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(S-(N-acetilimino)-S-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): t_R = 0,71 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 506 [M+H]⁺.

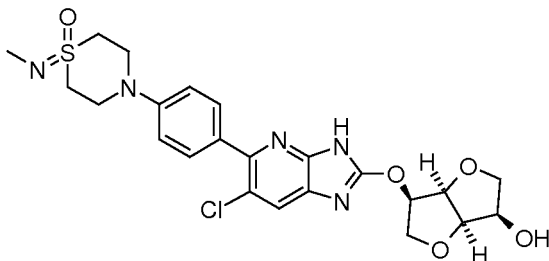
35

40

Ejemplo 5

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(S-metilimino-S-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

5

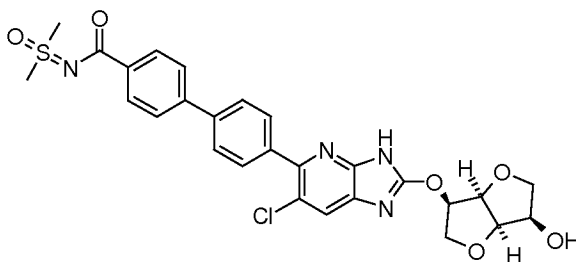


El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(S-metilimino-S-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,71$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 520$ [M+H]⁺.

10

Ejemplo 6

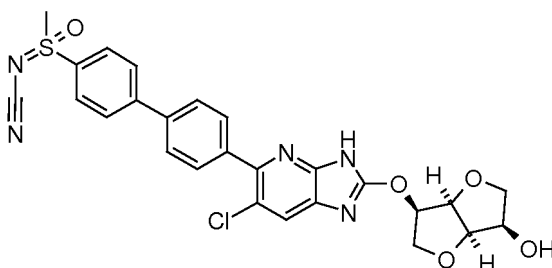
15 N-4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-carbonil-S,S-dimetilsulfoximida



20 El compuesto del título se prepara a partir de N-4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-carbonil-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,87$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 569$ [M+H]⁺.

Ejemplo 7

25 S-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-metil-N-ciano-sulfoximida



30

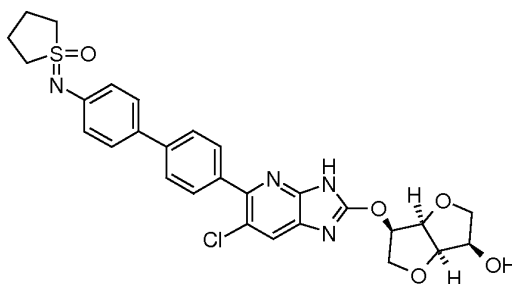
El compuesto del título se prepara a partir de S-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-metil-N-ciano-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,89$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 552$ [M+H]⁺.

35

Ejemplo 8

40 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-[4'-(1-oxo-tetrahydro-1λ4-tiofen-1-ilidenoamino)-bifenil-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol

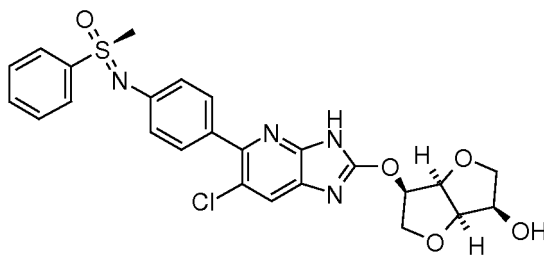
40



5 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-((6-cloro-5-[4'-(1-oxo-tetrahidro-1λ4-tiofen-1-ilidenoamino)-bifenil-4-il]-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,90$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 567$ [M+H]⁺.

Ejemplo 9

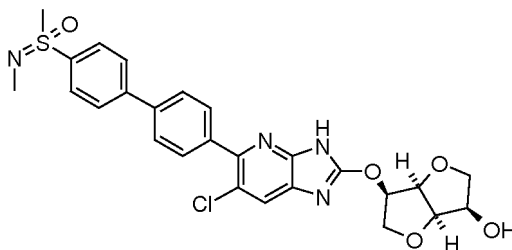
10 (S)-N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-fenilsulfoximida



15 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-N-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-fenilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 3): $t_R = 0,85$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 527$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 10

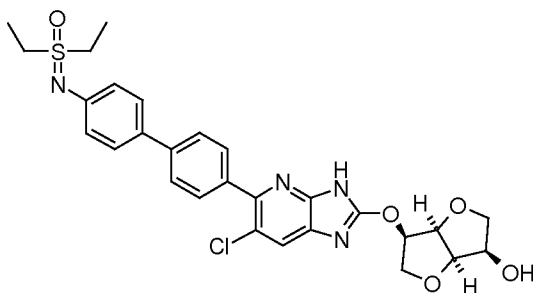
25 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4'-(N,S-dimetilsulfonimidoil)bifenil-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



30 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4'-(N,S-dimetilsulfonimidoil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,83$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 541$ [M+H]⁺.

Ejemplo 11

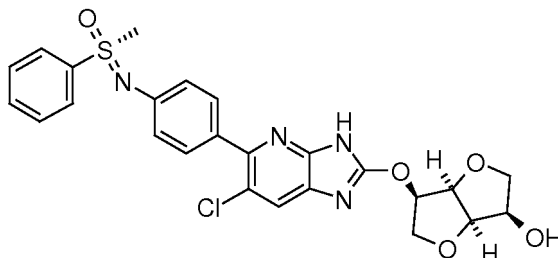
35 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dietilsulfoximida



5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dietilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,91$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 569$ [M+H]⁺.

Ejemplo 12

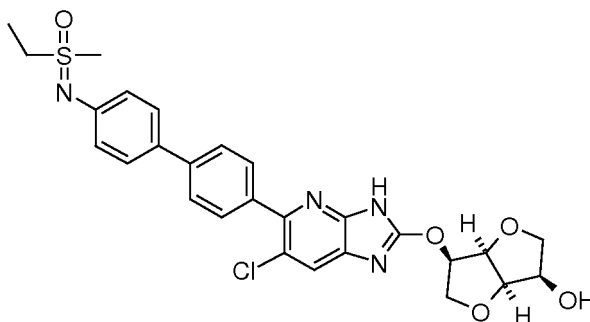
10 (R)-N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-fenilsulfoximida



15 El compuesto del título se prepara a partir de (R)-N-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-fenilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 3): $t_R = 0,85$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 527$ [M+H]⁺.

Ejemplo 13

20 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-etil-S-metilsulfoximida

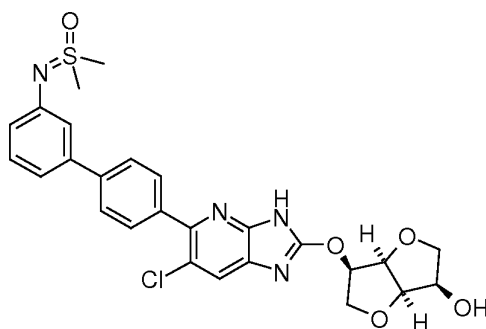


25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-etil-S-metilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,89$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 555$ [M+H]⁺.

30

Ejemplo 14

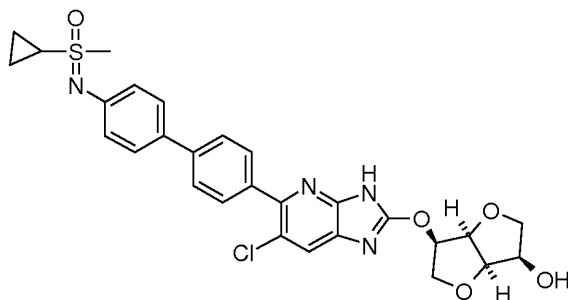
35 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida



5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 3): $t_R = 0,85$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 541$ [M+H]⁺.

Ejemplo 15

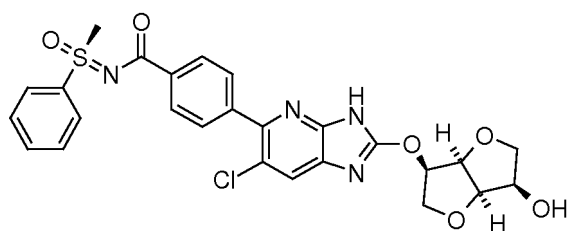
10 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-ciclopropil-S-metilsulfoximida



15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-ciclopropil-S-metilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,91$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 567$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 16

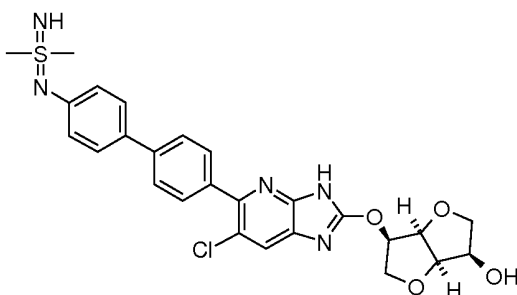
(S)-N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-fenilsulfoximina



25 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-N-4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-fenilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,88$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 555$ [M+H]⁺.

Ejemplo 17

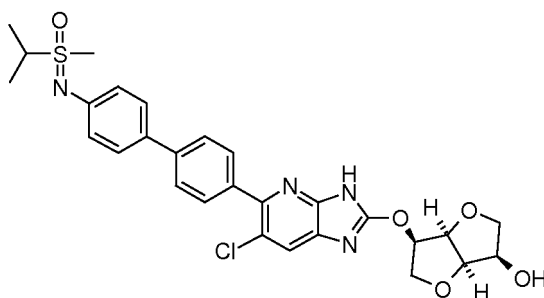
35 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetil-sulfondiimina



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S,S-dimetil-sulfondiimina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,80$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 540$ [M+H]⁺.

Ejemplo 18

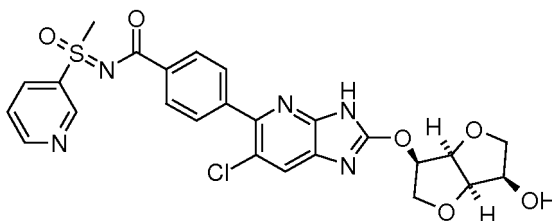
- 10 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-isopropil-S-metilsulfoximida



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-il)-S-isopropil-S-metilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 569$ [M+H]⁺.

Ejemplo 19

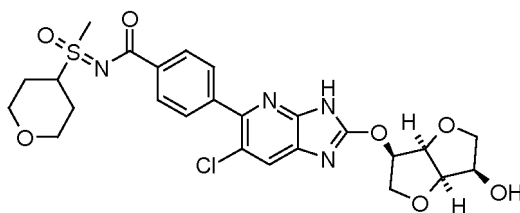
- 20 N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-(piridin-3-il)-sulfoximina



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de N-4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-(piridin-3-il)-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,80$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

Ejemplo 20

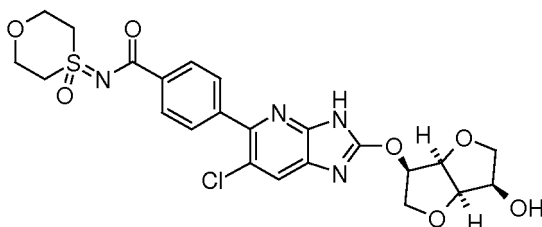
- 35 N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-sulfoximina



El compuesto del título se prepara a partir de N-4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-sulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,80$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 563$ [M+H]⁺.

Ejemplo 21

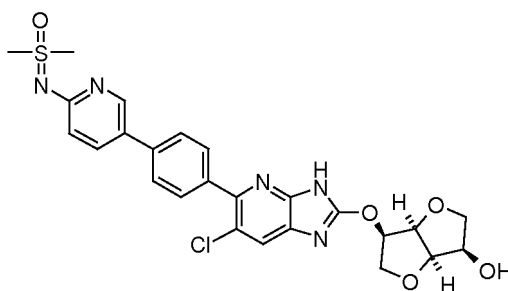
4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-(4-oxo-4λ6-[1,4]oxatian-4-ilideno)-benzamida



El compuesto del título se prepara a partir de 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-(4-oxo-4λ6-[1,4]oxatian-4-ilideno)-benzamida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,78$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 535$ [M+H]⁺.

Ejemplo 22

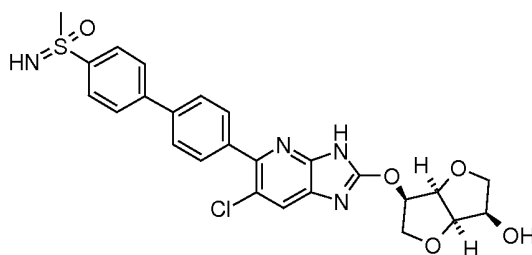
N-(5-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



El compuesto del título se prepara a partir de N-(5-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-2-il)-S,S-dimetil-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,74$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 23

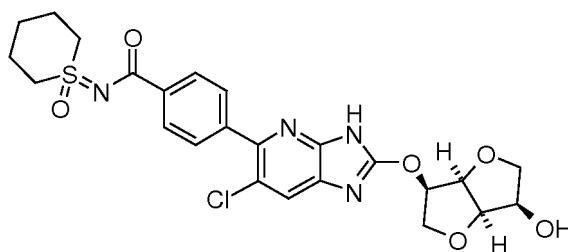
(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4'-(S-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4'-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,78$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 527$ [M+H]⁺.

Ejemplo 24

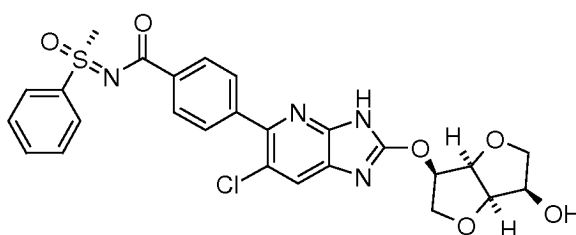
- 10 4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-(1-oxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-1-ilideno)-benzamida



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de 4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-5-il]-N-(1-oxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-1-ilideno)-benzamida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,83$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 533$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 25

(R)-N-4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-fenilsulfoximina

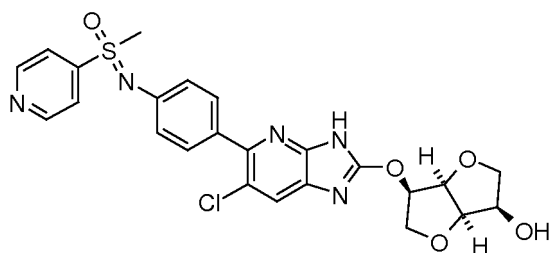


- 25 El compuesto del título se prepara a partir de (R)-N-4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)benzoil-S-metil-S-fenilsulfoximina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,87$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 555$ [M+H]⁺.

30 = 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

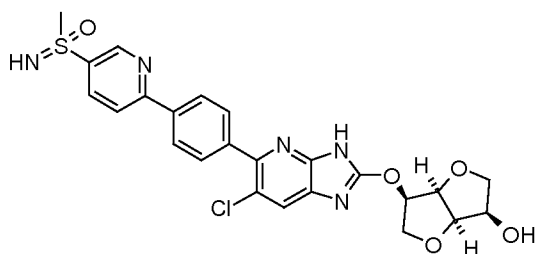
- 35 N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-(piridin-4-il)-sulfoximida



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S-metil-S-(piridin-4-il)-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,77$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 528$ [M+H]⁺.

Ejemplo 27

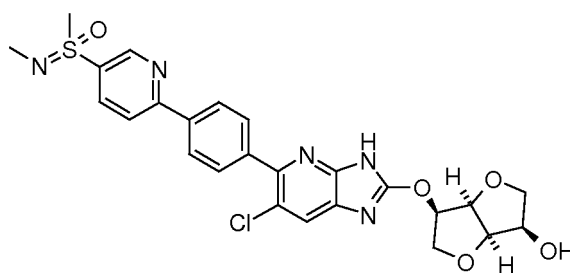
- 10 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(S-metilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(5-(N-terc-butoxicarbonil-S-metilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,76$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 528$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 28

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol

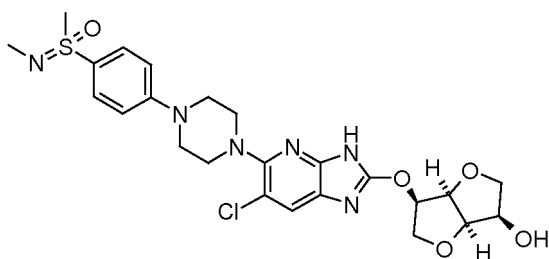


- 25 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(5-(N,S-dimetilsulfonimidoil)piridin-2-il)fenil)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,78$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

30

Ejemplo 29

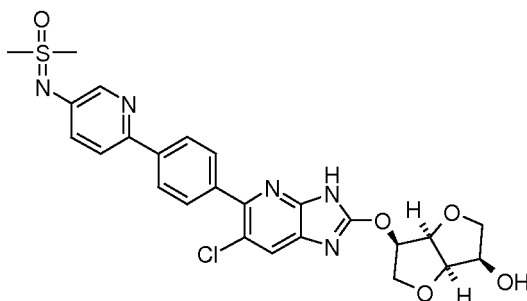
- 35 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(N,S-dimetilsulfonimidoil)fenil)piperazin-1-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,78$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 549$ [M+H]⁺.

Ejemplo 30

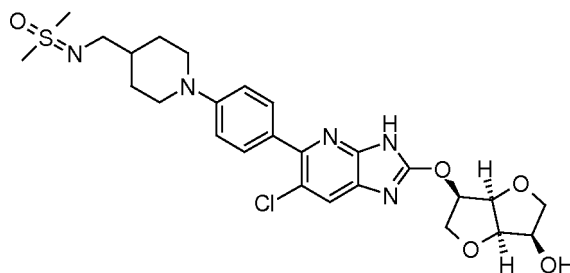
- 10 N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-5-il)-S,S-dimetil-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,73$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 31

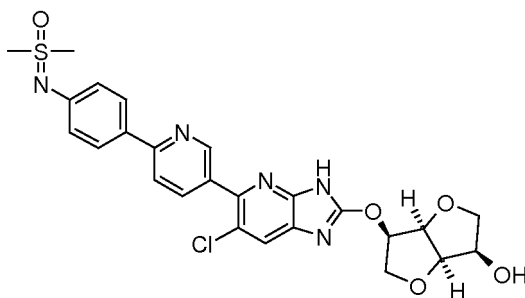
- 20 N-(1-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(1-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 4): $t_R = 0,66$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 562$ [M+H]⁺.

Ejemplo 32

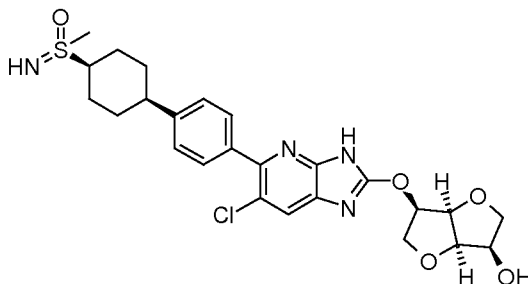
- 35 N-(4-{5-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida



5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-{5-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-piridin-2-il}-fenil)-S,S-dimetil-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 4): $t_R = 0,73$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 33

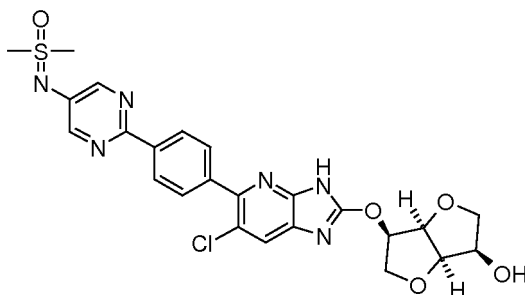
10 cis-(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-[4-(4-(S-metilsulfonimidoil)-ciclohexil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol



15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-{4-[2-[(3R,3aR,6R,6aR)-6-(terc-butildimetil-silaniloxi)-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi]-6-cloro-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil]-ciclohexanil)-(metil)oxido-λ⁴-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoro-acetamida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,77$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 533$ [M+H]⁺.

Ejemplo 34

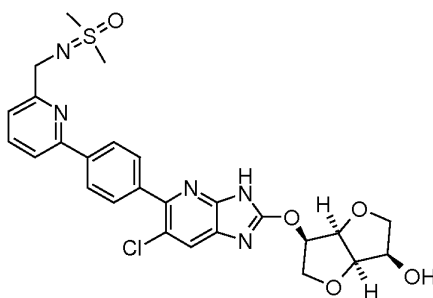
N-(2-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-pirimidin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida



25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-pirimidin-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,79$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 543$ [M+H]⁺.

Ejemplo 35

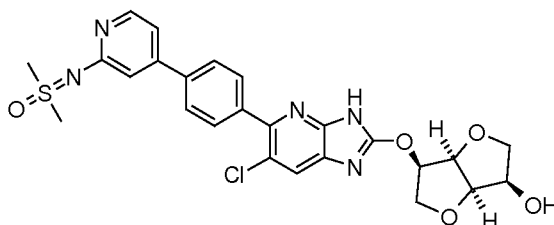
35 N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-6-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-6-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,75$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

Ejemplo 36

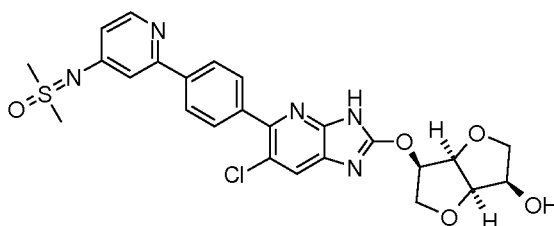
- 10 N-(4-(4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-(4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-2-il)-S,S-dimetil-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,73$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 37

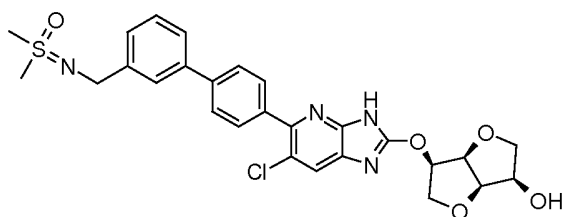
- 20 N-(2-(4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-4-il)-S,S-dimetilsulfoximida



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-(4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-4-il)-S,S-dimetil-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,74$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 38

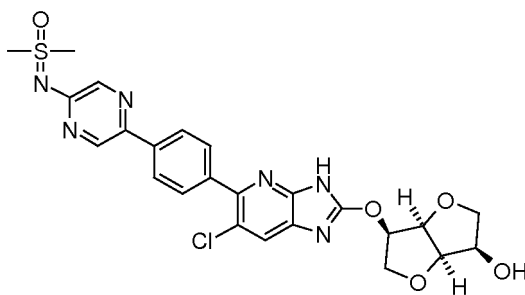
- 35 N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



Una mezcla de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida (47 mg), metanol (50 μ l) y ácido trifluoroacético (94 μ l) en diclorometano (3 ml) se agita a 45 °C durante una noche. La mezcla se diluye con diclorometano (25 ml), se lava con una solución acuosa 2 N de Na₂CO₃, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC para dar el compuesto del título. CL (método 5): t_R = 0,71 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 555 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 39

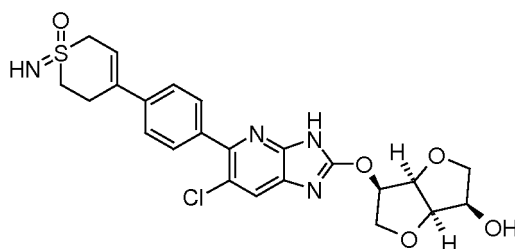
N-(5-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-pirazin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



El compuesto del título se prepara a partir de N-(5-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-pirazin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): t_R = 0,80 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 543 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

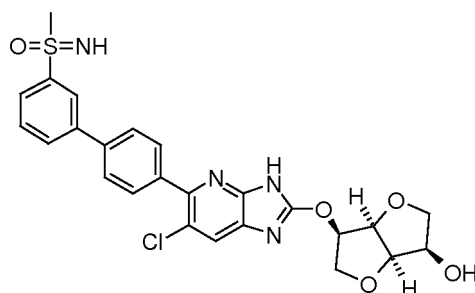
(3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol



El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ ⁶-tiopiran-1-ilideno)-2,2,2-trifluoro-acetamida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): t_R = 0,71 min; Espectro de masas (IEN⁺): m/z = 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

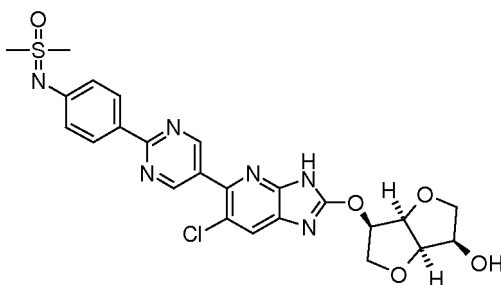
(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(3'-(S-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



5 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(3'-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metil-sulfonimidoil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 4): $t_R = 0,81$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 527$ [M+H]⁺.

Ejemplo 42

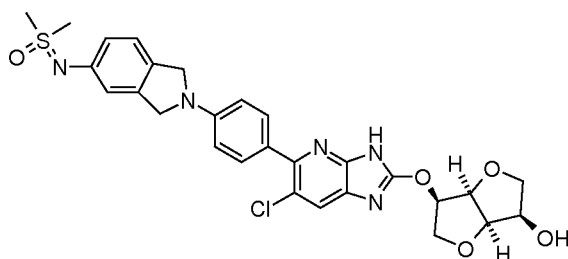
10 N-(4-{5-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida



15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-{5-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-pirimidin-2-il}-fenil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 38. CL (método 1): $t_R = 0,79$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 543$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 43

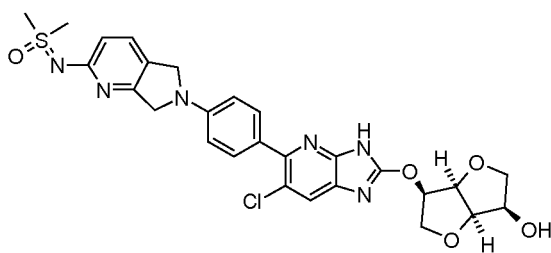
N-(2-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida



25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 38. CL (método 5): $t_R = 0,74$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 582$ [M+H]⁺.

30 Ejemplo 44

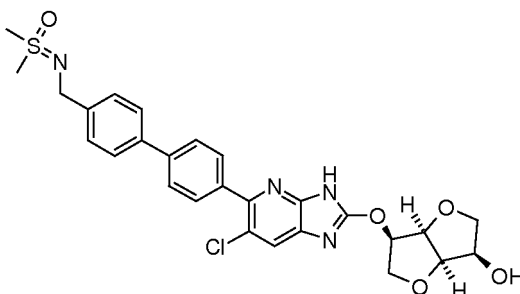
35 N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(6-(4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 38. CL (método 5): $t_R = 0,72$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 583$ [M+H]⁺.

Ejemplo 45

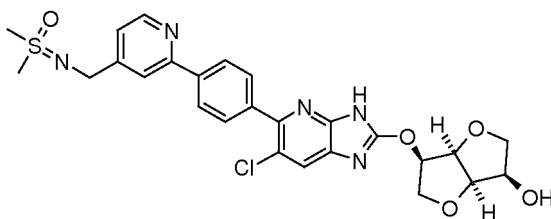
- 10 N-(4'-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4'-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)bifenil-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 38. CL (método 5): $t_R = 0,70$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 555$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 46

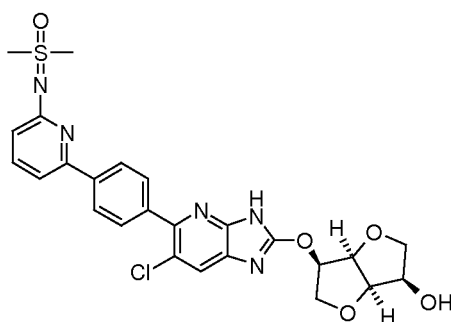
N-(2-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de N-(2-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piridin-4-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 3): $t_R = 0,68$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

Ejemplo 47

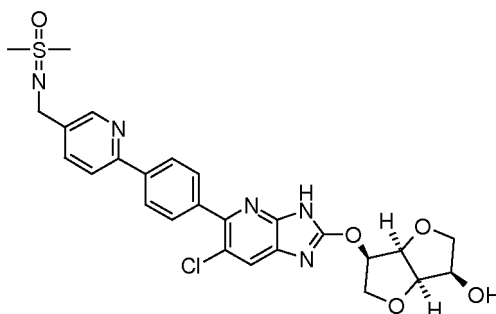
- 35 N-(6-(4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil)-piridin-2-il)-S,S-dimetilsulfoximida



5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(6-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-2-il)-S,S-dimetil-sulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 3): $t_R = 0,76$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 542$ [M+H]⁺.

Ejemplo 48

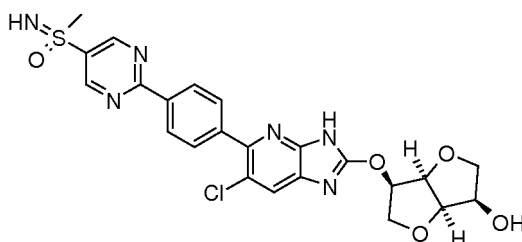
10 N-(6-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



15 El compuesto del título se prepara a partir de N-(6-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxi-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-fenil)-piridin-3-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,70$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

20 Ejemplo 49

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4-(5-(S-metilsulfonimidoil)pirimidin-2-il)-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



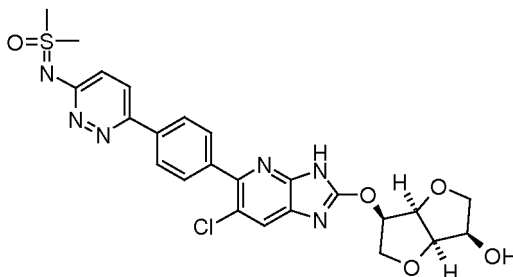
25 Una mezcla de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4-(5-(N-(2,2,2-trifluoroacetil)-S-metilsulfonimidoil)pirimidin-2-il)-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol (238 mg) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentra al vacío, se añaden metanol (5 ml) y una solución acuosa 2 N de Na₂CO₃ (0,50 ml). La mezcla resultante se agita durante dos días a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5→60:40) para dar el compuesto del título. CL (método 1): $t_R = 0,78$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 529$ [M+H]⁺.

35

Ejemplo 50

N-(6-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridazin-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida

5

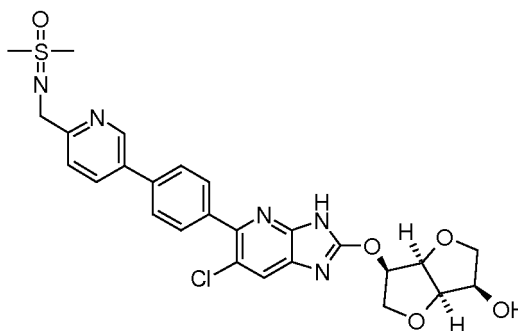


El compuesto del título se prepara a partir de N-(6-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridazin-3-il)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 38. CL (método 1): $t_R = 0,74$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 543$ [M+H]⁺.

10

Ejemplo 51

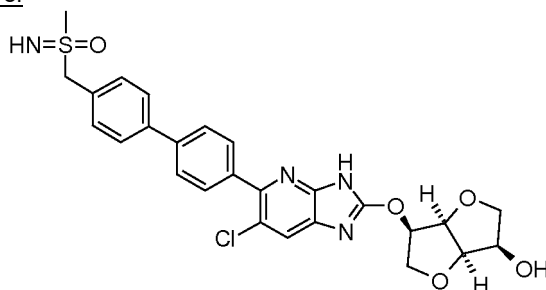
15 N-(5-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida



20 El compuesto del título se prepara a partir de N-(5-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,71$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

Ejemplo 52

(3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-Cloro-5-(4'-(S-metilsulfonimidoilmetil)bifenil-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol



30

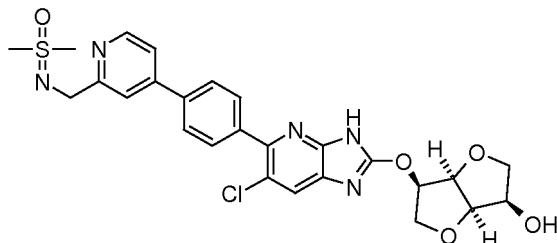
El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-cloro-5-(4'-(N-(2,2,2-trifluoroacetyl)-S-metilsulfonimidoilmetil)bifenil-4-il)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,78$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 541$ [M+H]⁺.

35

Ejemplo 53

N-(4-{4-[6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida

5

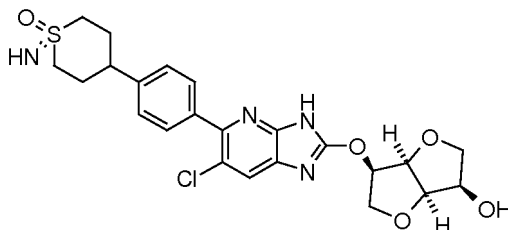


El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-{4-[6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-S,S-dimetilsulfoximida siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 38. CL (método 4): $t_R = 0,71$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 556$ [M+H]⁺.

10

Ejemplo 54

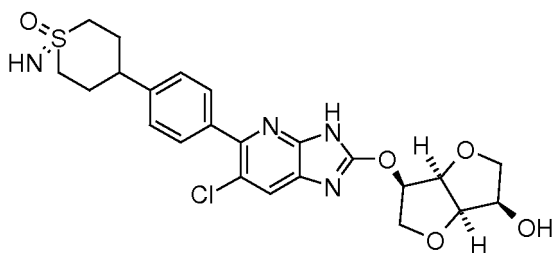
15 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Diastereómero 1)



20 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Diastereómero 1) siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,71$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 505$ [M+H]⁺.

Ejemplo 55

25 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Diastereómero 2)

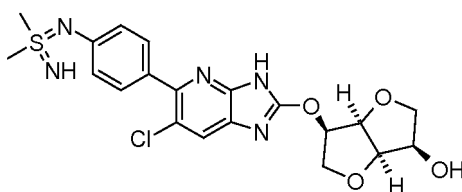


30

35 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-cloro-5-[4-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol (Diastereómero 2) siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,73$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 505$ [M+H]⁺.

Ejemplo 56

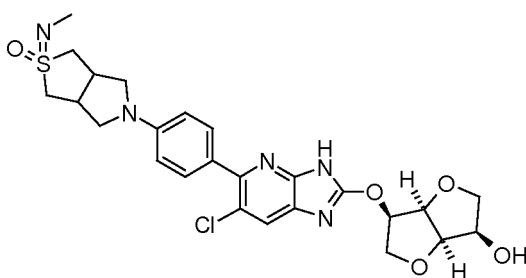
40 N-(4-(6-Cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetil-sulfondiimina



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de N-(4-(6-cloro-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-iloxi)-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-S,S-dimetil-sulfondiimina siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. CL (método 1): $t_R = 0,67$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 464$ [M+H]⁺.

Ejemplo 57

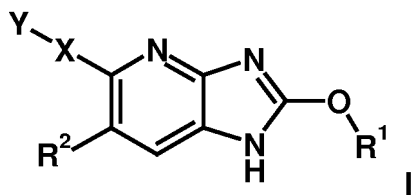
- 10 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-Cloro-5-[4-(2-metilimino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidro-furo[3,2-b]furan-3-ol



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-cloro-5-[4-(2-metilimino-2-oxo-hexahidro-2λ⁶-tieno[3,4-c]pirrol-5-il)-fenil]-3-(2-trimetilsilanil-etoxi-metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi}-hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ol por tratamiento con ácido trifluoroacético en tolueno a 50 °C. CL (método 4): $t_R = 0,71$ min; Espectro de masas (IEN⁺): $m/z = 546$ [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

en la que

10 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-10} y heterociclilo, ambos opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre HO-, NC-, HO_2C -, HO_2C - H_2C -, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O- y HO-alquil C_{1-4} -,

en el que el heterociclilo representa un sistema de anillo saturado, mono, bi o espirocíclico que tiene de 5 a 10 átomos miembros de anillo de los cuales 1 o 2 miembros de átomos no vecinales son átomos de O;

15 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-, en el que cualquier grupo alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o más átomos de F;

X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un grupo heterociclilo divalente, un arileno y un grupo heteroarileno,

20 en el que el heterociclilo representa un anillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, alquilo C_{1-4} y alquil C_{1-4} -O-, y

en el que dichos grupos arileno y heteroarileno están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO_2C -, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, F_3C - y F_3CO -;

25 Y se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , heterociclilo, arilo y heteroarilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre $R^S R^{Si}(O=)S=N$ -, $R^S R^{Si}(O=)S=N$ -alquil C_{1-3} -, $R^S R^{Si}(O=)S=N$ -C(=O)-, $(R^N)N=S(O)(R^S)$ -, $(R^N)N=S(O)(R^S)$ -alquil C_{1-3} - y $R^S R^{Si}(R^{Ni}-N)=S=N$ -,

en el que dichos grupos cicloalquilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, alquil C_{1-4} - y alquil C_{1-4} -O-, y

30 en el que dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, NC-, HO-, HO_2C -, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-, F_3C - y F_3CO -, y

en el que R^N se selecciona entre H, NC-, alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -C(=O)-, alquil C_{1-4} -O-C(=O)-, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, cicloalquil C_{3-7} -C(=O)-, heterociclilo, heterociclil- CH_2 -, heterociclil-C(=O)-, arilo, aril-alquil C_{1-3} -, aril-C(=O)-, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-3} - y heteroaril-C(=O)-, y R^{Ni} se selecciona entre H, NC-, alquil C_{1-4} -,

35 arilo, aril-alquil C_{1-3} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-3} -, en el que cualquier grupo alquilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, alquil C_{1-3} -O-, (alquil C_{1-3}) $_2$ -N-, HO_2C -, alquil C_{1-3} -C(=O)- y alquil C_{1-3} -S(=O) $_2$ -, y en el que cualquier grupo arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, HO-, NC-, HO_2C -, alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -O-, H_2N -, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3}) $_2$ -N- y alquil C_{1-3} -S(=O) $_2$ -, y

40 en el que R^S y R^{Si} se seleccionan independientemente entre alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, heterociclilo, heterociclil-alquil C_{1-3} -, arilo, aril- CH_2 -, heteroarilo y heteroaril-alquil C_{1-3} -

45 en el que cualquier grupo alquilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre alquil C_{1-3} -O-, (alquil C_{1-3}) $_2$ -N-, HO_2C -, alquil C_{1-3} -C(=O)- y alquil C_{1-3} -S(=O) $_2$ -, y en el que cualquier grupo arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, HO-, NC-, alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -O-, H_2N -, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3}) $_2$ -N- y alquil C_{1-3} -S(=O) $_2$ -,

o R^S y R^{Si} , junto con el átomo de S al que están unidos estos grupos, forman un sistema de anillo monocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados entre $-NR^{Nm}$ - y O, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, HO-, alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -O-, H_2N -, alquil C_{1-3} -NH-, (alquil C_{1-3}) $_2$ -N- y alquil C_{1-3} -S(=O) $_2$ -, y

50 en el que R^{Nm} se selecciona entre H, H_3C -, H_5C_2 - y ciclopropilo;

un grupo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado que contiene un grupo $-S(=O)(=N-R^N)$, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, HO-, NC-, alquil C_{1-4} - y alquil C_{1-4} -O-,

55 en el que R^N se define como se ha mencionado anteriormente en el presente documento;

en el que cualquier grupo heterociclilo mencionado anteriormente en el presente documento, si no se especifica lo contrario, representa un grupo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o bicíclico condensado, puentado o espiro que tiene de 5 a 12 átomos miembros del anillo de los cuales de 4 a 11 miembros del anillo son átomos de C y de 1 a 3 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados entre N y NR^{Nm} , o

1 o 2 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados entre N y NR^{Nn} y 1 miembro del anillo se selecciona entre O y S(=O)_r con r = 0, 1 o 2, o

1 miembro del anillo es N y 2 miembros del anillo se seleccionan independientemente entre O y S(=O)_r con r = 0, 1 o 2, con la condición de que no se forme ningún enlace O-O, S-S o S-O,

5 en el que 1 miembro del anillo de CH₂ unido a un átomo de N miembro del anillo está opcionalmente reemplazado por un grupo -C(=O)-, y en el que R^{Nn} se define como se ha mencionado anteriormente en el presente documento;

10 en el que cualquier grupo arileno mencionado anteriormente en el presente documento representa un grupo arilo bivalente;

en el que cualquier grupo heteroarileno mencionado anteriormente en el presente documento representa un grupo heteroarilo bivalente;

15 en el que cualquier grupo arilo mencionado anteriormente en el presente documento, si no se especifica lo contrario, representa un grupo monocíclico, aromático, carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar adicionalmente condensado a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado;

en el que cualquier grupo heteroarilo mencionado anteriormente en el presente documento, si no se especifica lo contrario, representa

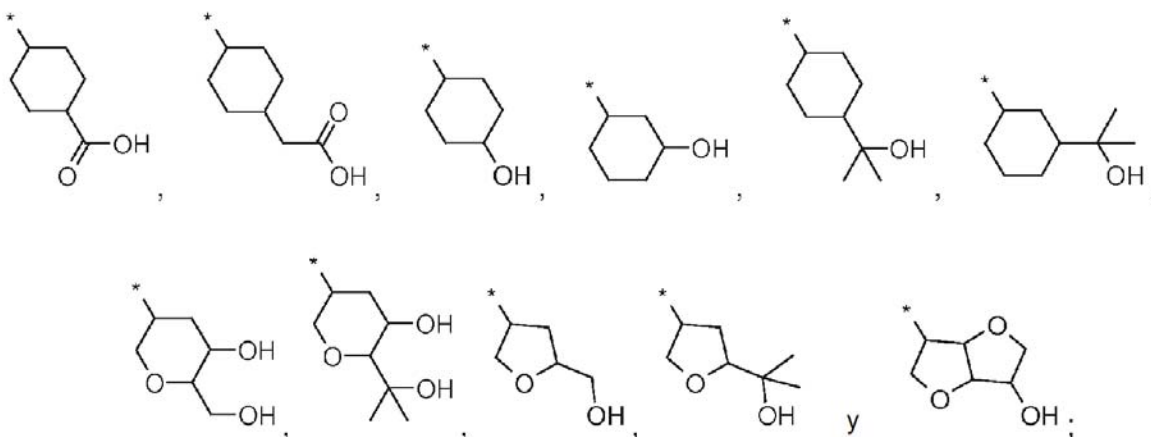
20 tetrazolilo,
un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene

25 1 miembro del anillo seleccionado entre NR^{Nn}, O y S, o
1 N y 1 miembro del anillo seleccionado entre NR^{Nn}, O y S, o
1 NR^{Nn}, O o S y 2 N,
en el que R^{Nn} se define como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o

30 un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N; y

en el que cualquier definición mencionada anteriormente en el presente documento si no se especifica lo contrario, cualquier subgrupo o grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado, o una sal del mismo.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en



40 R² se define como en la reivindicación 1;
X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un piperidinilo divalente, un piperazinilo divalente, un grupo fenileno, piridinileno, pirimidinileno y piridazinileno,

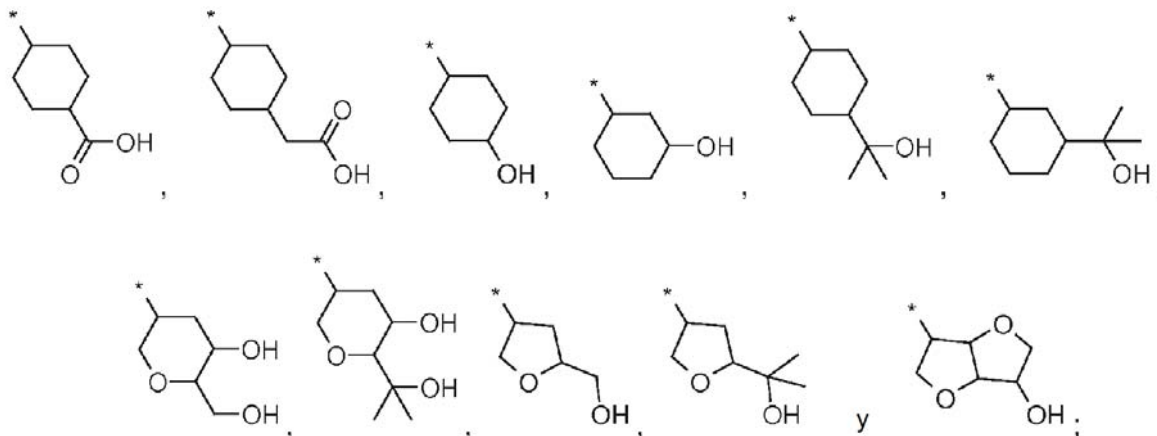
45 en el que dicho grupo piperidinilo y piperazinilo divalente está opcionalmente sustituido con F, H₃C- o H₃C-O-, y en el que dichos grupos fenileno, piridinileno, pirimidinileno y piridazinileno están opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, NC-, HO₂C-, H₃C-, H₃C-O-, F₃C- o F₃CO-; y

50 Y se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexilo, ciclohexenilo, piperidinilo, fenilo, piridinilo y pirimidinilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre R^SR^{S1}(O=)S=N-, R^SR^{S1}(O=)S=N-alquil C₁₋₃-, R^SR^{S1}(O=)S=N-C(=O)-, (R^N)N=S(=O)(R^S-), (R^N)N=S(=O)(R^S-)alquil C₁₋₃- y R^SR^{S1}(R^{N1}-N=)S=N-,

5 en el que R^N , $R^{N'}$ y R^S y $R^{S'}$ se definen como se ha mencionado en la reivindicación 1, y en el que dichos grupos ciclohexilo, ciclohexenilo, piperidinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con F, H_3C- y H_3C-O- , y en el que dichos grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, $NC-$, HO_2C- , H_3C- , H_3C-O- , F_3C- o F_3CO- ;

o una sal del mismo.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en

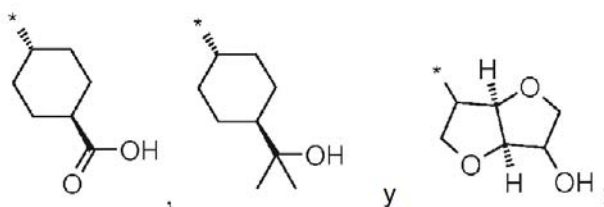


15 R^2 se define como en la reivindicación 1; y X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un piperidinilo divalente, un piperazinilo divalente, un grupo fenileno, piridinileno, pirimidinileno y piridazinileno,

20 en el que dicho grupo piperidinilo y piperazinilo divalente está opcionalmente sustituido con F, H_3C- o H_3C-O- , y en el que dichos grupos fenileno, piridinileno, pirimidinileno y piridazinileno están opcionalmente sustituidos con F, Cl, Br, $NC-$, HO_2C- , H_3C- , H_3C-O- , F_3C- o F_3CO- ; y

25 Y se selecciona entre el grupo que consiste en un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico de 5-7 miembros, opcionalmente sustituido con F, H_3C- y H_3CO- , en el que obligatoriamente un miembro del anillo es un grupo $-S(=O)(=N-R^N)-$ y opcionalmente un miembro del anillo es un grupo $-NR^{N'}$ -, en el que R^N y $R^{N'}$ se definen como en la reivindicación 1; o una sal del mismo.

30 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



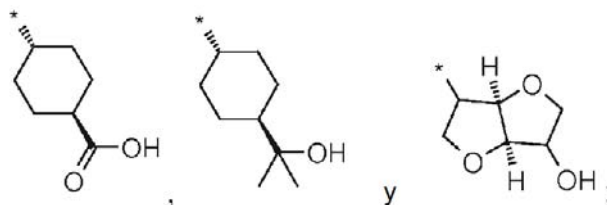
35 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, H_3C- , H_3C-O- , F_3C- y F_3CO- ;

X se define como en la reivindicación 1; y Y se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre $R^S R^{S'}(O)=S=N-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-CH_2-$, $R^S R^{S'}(O)=S=N-C(=O)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$, $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$ y $R^S R^{S'}(R^{N'}-N)=S=N-$,

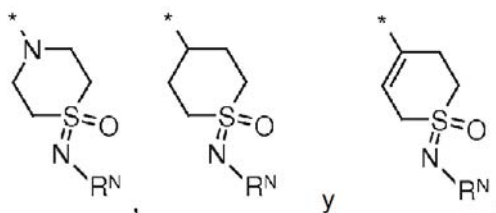
40 en el que R^N se selecciona entre H, $NC-$, H_3C- , $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, $F_3C-C(=O)-$, y R^N es H, en el que R^S y $R^{S'}$ se seleccionan independientemente entre H_3C- , H_5C_2- , $(H_3C)_2CH-$, ciclopropilo, tetrahidropirranilo, fenilo y piridinilo, o R^S y $R^{S'}$ unidos entre sí se seleccionan entre $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ y $-(CH_2)_2-O-$

(CH₂)₂-, y en el que cualquiera de los grupos ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo mencionados bajo Y o R^S y R^{S'} opcionalmente están sustituidos con F, H₃C- o H₃C-O-; o una sal del mismo.

- 5 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

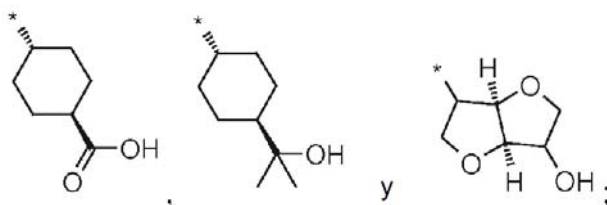


- 10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, H₃C-, H₃C-O-, F₃C- y F₃C-O-; X se define como en la reivindicación 1; y Y se selecciona entre el grupo que consiste en



- 15 en el que R^N se selecciona entre H, NC-, H₃C-, (H₃C)₃C-O-C(=O)- y F₃C-C(=O)-; o una sal del mismo.

- 20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en

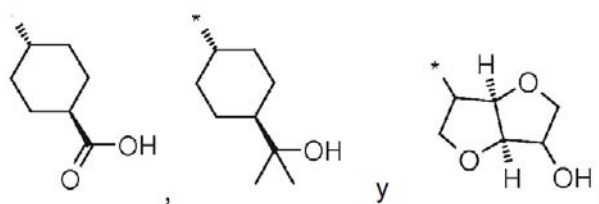


- 25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y H₃C-; X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un piperazinilo divalente, fenileno y un piridinileno, enlazados a través de posiciones para y opcionalmente sustituidos con F o H₃C-; y Y se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo, que están obligatoriamente sustituidos con un grupo seleccionado entre R^SR^{S'}(O=)S=N-, R^SR^{S'}(O=)S=N-CH₂-, R^SR^{S'}(O=)S=N-C(=O)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-, (R^N)N=S(=O)(R^S)-CH₂- y R^SR^{S'}(R^N-N=)S=N-,

- 30 en el que R^N se selecciona entre H, NC-, H₃C-, (CH₃)₃C-O-C(=O)-, F₃C-C(=O)-, y R^{Ni} es H, en el que R^S y R^{S'} se seleccionan independientemente entre H₃C-, H₅C₂-, (H₃C)₂CH-, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, fenilo y piridinilo, o R^S y R^{S'} unidos entre sí se seleccionan entre -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- y -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, y en el que cualquiera de los grupos ciclohexilo, piperidinilo, fenilo y piridinilo mencionados bajo Y o R^S y R^{S'} opcionalmente están sustituidos con F, H₃C- o H₃C-O-;

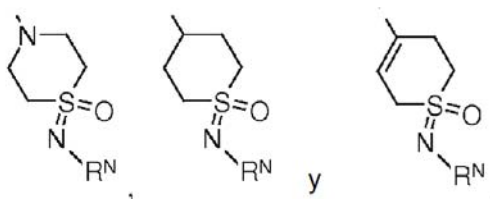
o una sal del mismo.

- 40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en



R² se selecciona entre el grupo que consiste en Cl y H₃C-;

- 5 X se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, un piperazinilo divalente, fenileno y un piridinileno, enlazados a través de posiciones para y opcionalmente sustituidos con F o H₃C-; y Y se selecciona entre el grupo que consiste en



- 10 en el que R^N se selecciona entre H, NC-, H₃C-, (H₃C)₃C-O-C(=O)- y F₃C-C(=O)-; o una sal del mismo.

8. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

- 25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden estar influenciadas por la modulación de la función de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), particularmente, para su uso en la profilaxis y/o en terapia de enfermedades metabólicas, tal como diabetes, más específicamente, diabetes mellitus de tipo 2, y afecciones asociadas a la enfermedad, incluyendo la resistencia a la insulina, obesidad, enfermedades cardiovasculares y dislipidemia.

- 30 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

- 35 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes antidiabetes, agentes para el tratamiento de sobrepeso y/u obesidad y agentes para el tratamiento de presión arterial elevada, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis.