

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 016 010**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2019** **PCT/JP2019/035792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2020** **WO20054788**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2019** **E 19859445 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 3808747**

54 Título: **Compuesto de imidazopiridinona**

30 Prioridad:

13.09.2018 JP 2018171839

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

08.05.2025

73 Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.00%)
19-48, Yoshino
Matsumoto-shi Nagano 399-8710, JP**

72 Inventor/es:

**MORIYAMA AKIHIRO y
TAKIGAWA YASUSHI**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 016 010 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

Compuesto de imidazopiridinona

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridinona útiles como medicamentos. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridinona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una actividad inhibidora de la prolil hidroxilasa y que son útiles como agentes para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la colitis ulcerosa.

Estado de la técnica anterior

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son enfermedades crónicas en las que se producen inflamación y úlceras en la mucosa intestinal debido a una respuesta inmunitaria excesiva. Las EII incluyen, por ejemplo, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La colitis ulcerosa es una enfermedad del intestino grueso que causa una inflamación difusa no específica de causa incierta. La mucosa del intestino grueso está ulcerada y puede producirse erosión o úlcera en la mucosa. La colitis ulcerosa puede dividirse en una "fase activa" en la que se observan heces con sangre, erosión, úlcera y similares y una "fase de remisión" en la que desaparecen las observaciones de la fase activa. Se requiere un tratamiento a largo plazo porque la recaída y la remisión a menudo se repiten en el transcurso.

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, se utiliza primero una formulación de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) como agente estándar. Sin embargo, la eficacia del 5-ASA es de aproximadamente el 50 al 65%, y los pacientes con remisión mediante la administración de 5-ASA son de aproximadamente el 30 al 45%. Cuando no se observa la eficacia del 5-ASA, se utiliza un esteroide. A veces se utilizan agentes inmunosupresores, anticuerpos anti-TNF- α y similares para el tratamiento de la colitis ulcerosa además de esos medicamentos. Sin embargo, todos los medicamentos tienen problemas, tales como efectos secundarios y administración cuidadosa. Por lo tanto, se desea un agente terapéutico que tenga un nuevo modo de acción para la colitis ulcerosa.

Se sabe que la expresión de genes asociados con la función de barrera del epitelio gastrointestinal es inducida por el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) en una afección patológica de EII. HIF-1 α es uno de los subtipos del factor inducible por hipoxia α (HIF- α). HIF- α se estabiliza en un entorno hipóxico (hipoxia) y a continuación activa la transcripción de varios genes en respuesta a la hipoxia. Por el contrario, los residuos de prolina de HIF- α son hidroxilados por prolil hidroxilasas (PHD) en un entorno rico en oxígeno (normoxia) y a continuación el HIF- α se degrada a través de la vía proteasomal.

Se conocen tres subtipos de PHD, a saber, PHD1, PHD2 y PHD3. AKB-4924 se conoce como un inhibidor de PHD2. Se describe que AKB-4924 estabiliza HIF-1 α en el tejido del intestino grueso (documento no de patente 1). Además, AKB-4924 tiene un efecto de mejora en un modelo de colitis inducida por ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS).

Por el contrario, los inhibidores de PHD, tales como Roxadustat y Daprodustat, tienen un efecto hematopoyético y se han desarrollado como un agente terapéutico para la anemia (documento no de patente 2). Por lo tanto, es importante evitar efectos sistémicos, tales como un efecto hematopoyético, cuando se utiliza un inhibidor de PHD como agente terapéutico para la EII.

Por ejemplo, los compuestos espiro se describen en los documentos de patente 1 y 5, y en los documentos no de patente 3 y 4 como inhibidores de PHD. Los compuestos que incluyen imidazopiridinona se describen o ilustran en los documentos de patente 2 a 4. Sin embargo, los compuestos de imidazopiridinona de la presente invención no se describen ni se sugieren en los documentos anteriores.

El documento US 2011/0077267 A1 proporciona un compuesto de triazolpiridina que tiene una acción inhibidora de la prolil hidroxilasa y una capacidad que incluye la producción de eritropoyetina.

El documento WO 2016/148306 A1 se refiere a derivados de piridilo y pirimidinilo que son capaces de disminuir la actividad de la enzima HIF prolil hidroxilasa (HPH), también conocida como proteína del dominio prolil hidroxilasa (PHD), aumentando así la estabilidad y/o la actividad y/o los niveles del factor inducible por hipoxia (HIF) y/o alterando otras reacciones inducidas por hipoxia independientes de HIF.

El documento WO 2009/134750 A1 se refiere a ciertos compuestos de benzoimidiazol que son útiles para el tratamiento de afecciones mediadas por la actividad de la prolilhidroxilasa.

Wu et al. (Y. Wu, N. Wang, Y. Lei, T. Hu, Q. You, Y. Zhang; Small-molecule inhibitors of HIF-PHD2: a valid strategy to renal anemia treatment in clinical therapy; MedChemComm; vol. 7; núm. 7; 2016; págs. 1271-1284) describen la función de los inhibidores de molécula pequeña de HIF-PHD2 para mejorar la anemia renal y resumen los inhibidores de molécula pequeña de HIF-PHD2 actualmente en estudios clínicos.

El documento US 2012/0322772 A1 describe nuevas dipiridil-dihidropirazolonas que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, hematológicas y renales y para promover la cicatrización de heridas.

Lista de citas

Documentos de patente

- 5 Documento de patente 1: Solicitud publicada de EE.UU. n.º 2011/0152304
 Documento de patente 2: Documento WO 2009/029609
 Documento de patente 3: Documento WO 2003/037890
 Documento de patente 4: Documento WO 2017/066014
 Documento de patente 5: Solicitud publicada de EE.UU. n.º 2010/0137297

10 Documento no de patente

- Documento no de patente 1: Ellen Marks et al., "Inflamm. Bowel. Dis.", 2015, vol. 21, n.º 2, págs. 267-275
 Documento no de patente 2: Mun Chiang Chan et al., "Molecular aspects of Medicine" 2016, vol. 47-48, págs. 54-75
 Documento no de patente 3: Guanghui Deng et al., "Bioorganic & medicinal Chemistry", 2013, vol. 21, págs. 6349-6358
 Documento no de patente 4: Petr Vachal et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 2012, vol. 55, págs. 2945-2959

RESUMEN DE LA INVENCION

20 **Problemas que debe resolver la invención**

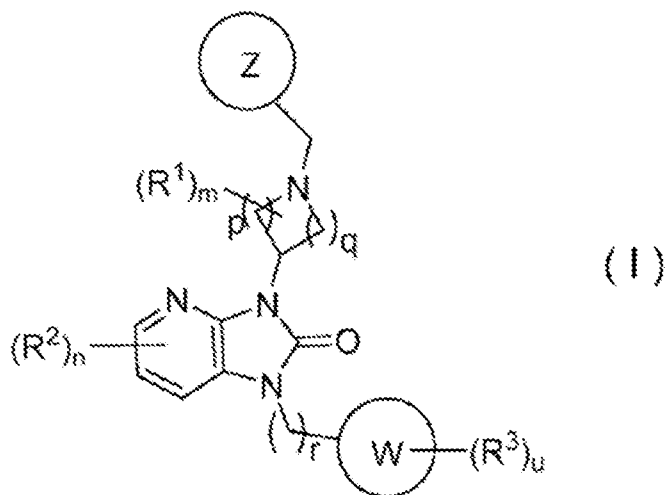
La presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo compuesto que tiene un efecto inhibitorio de PHD2 y que es útil para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

25 **Medios para resolver los problemas**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

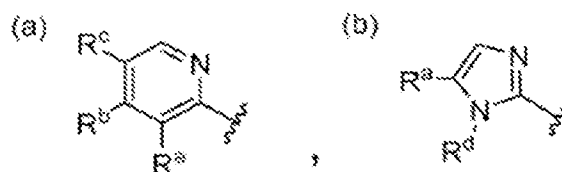
30 Se describe un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula química 1]



35 en donde
 el anillo W es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;
 el anillo Z es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (c):

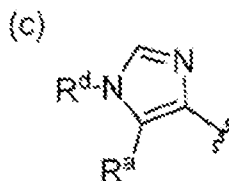
[Fórmula química 2]



40

y

[Fórmula química 3]



5

en donde

R^a , R^b y R^c son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , ciano, hidroxilo o carboxilo; y

R^d es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , ciano, hidroxilo o carboxilo, en donde cuando m es 2 o 3, dos o más R^1 pueden ser diferentes entre sí;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, $-\text{CO}_2R^4$ o $-\text{CONR}^5R^5$, en donde cuando n es 2 o 3, dos o más R^2 pueden ser diferentes entre sí;

R^4 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

15 R^5 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxialquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilsulfanilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, nitro, $-\text{NR}^6R^6$, $-\text{CO}_2R^7$, $-\text{CONR}^8R^8$ o el siguiente grupo A, en donde cuando u es 2 o 3, dos o más R^3 pueden ser diferentes entre sí;

20 R^6 y R^6 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^7 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^8 y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxialquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

el grupo A es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (h):

25

(a) arilo C_{6-10} que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(b) heteroarilo de 5 o 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

30

(c) aril C_{6-10} alquilo C_{1-6} que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(d) ariloxi C_{6-10} que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(e) heteroaril de 5 o 6 miembros alquilo C_{1-6} que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

35

(f) heteroariloxi de 5 o 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(g) cicloalquilo C_{3-8} que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B, y

(h) heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

40

en donde el grupo sustituyente B es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ciano, $-\text{NR}^9R^9$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2R^{10}$, $-\text{CO}_2R^{10}$ y $-\text{CONR}^{11}R^{11}$;

en donde R^9 y R^9 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

45 R^{11} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxialquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

m , n y u son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3;

p y q son cada uno independientemente 1 o 2; y

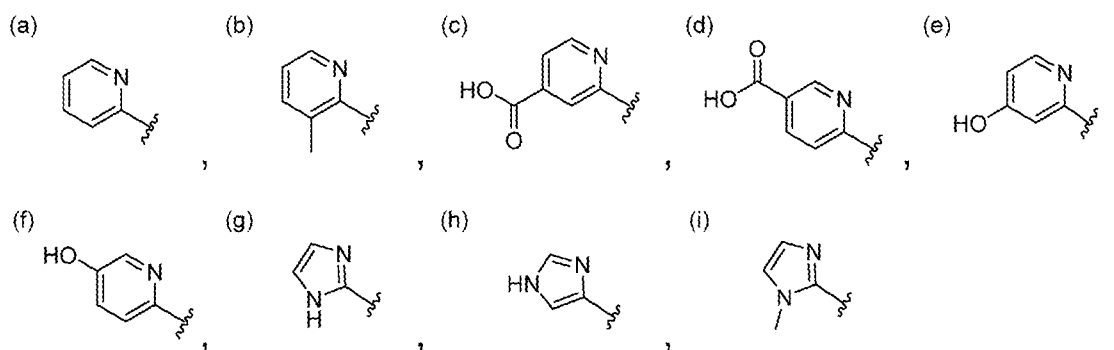
r es 0;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el anillo Z se puede seleccionar del grupo que consiste en los siguientes (a) a (j):

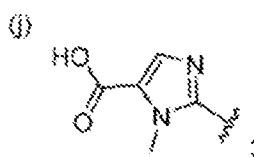
55 [Fórmula química 4]

ES 3 016 010 T3



y

[Fórmula química 5]



5

En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p puede ser 2, y q puede ser 1.

En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R¹ puede ser un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

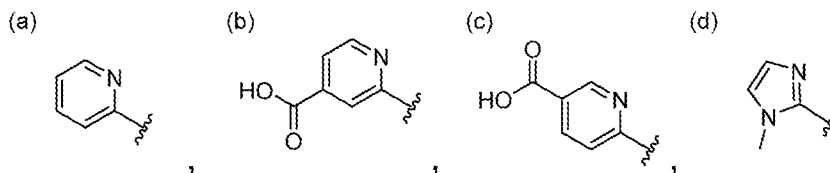
En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R² puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi o -CONR⁵R^{5'}, en donde R⁵ y R^{5'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, carboxialquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R³ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, -CO₂R⁷, -CONR⁸R^{8'} o grupo A, donde R⁷ y u tienen los mismos significados que se describieron en el anteriormente;

R⁸ y R^{8'} pueden ser cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o carboxialquilo C₁₋₆, y el grupo A puede ser fenilo que puede estar sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B o heteroarilo no sustituido de 5 o 6 miembros; en donde grupo sustituyente B puede ser un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano o carboxi.

En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha descrito anteriormente, el anillo Z puede ser un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (e):

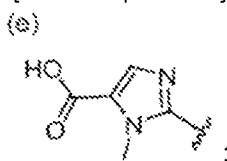
[Fórmula química 6]



30

y

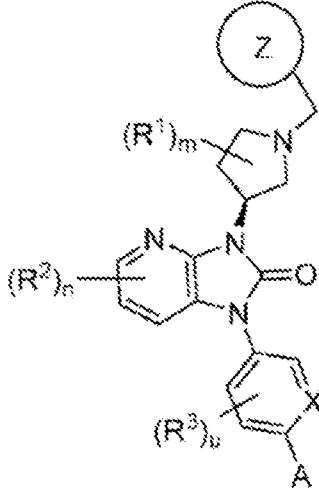
[Fórmula química 7]



35

El compuesto puede representarse por la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 8]



5

en donde

X es CR³ o N;

u es 1 o 2;

R¹ puede tener los mismos significados que se describieron anteriormente;

10 R² puede tener los mismos significados que se describieron anteriormente;

R³ puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil;

el grupo A puede tener los mismos significados que se describieron anteriormente;

el anillo Z puede tener los mismos significados que se describieron anteriormente; y

m y n pueden tener los mismos significados que se describieron anteriormente.

15

En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, u puede ser 2 o 3;

un R³ puede ser el grupo A; y

los otros R³ pueden ser cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆,

20 haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxil, ciano, nitro,

-NR⁶R⁶, -CO₂R⁷ o -CONR⁸R⁸;

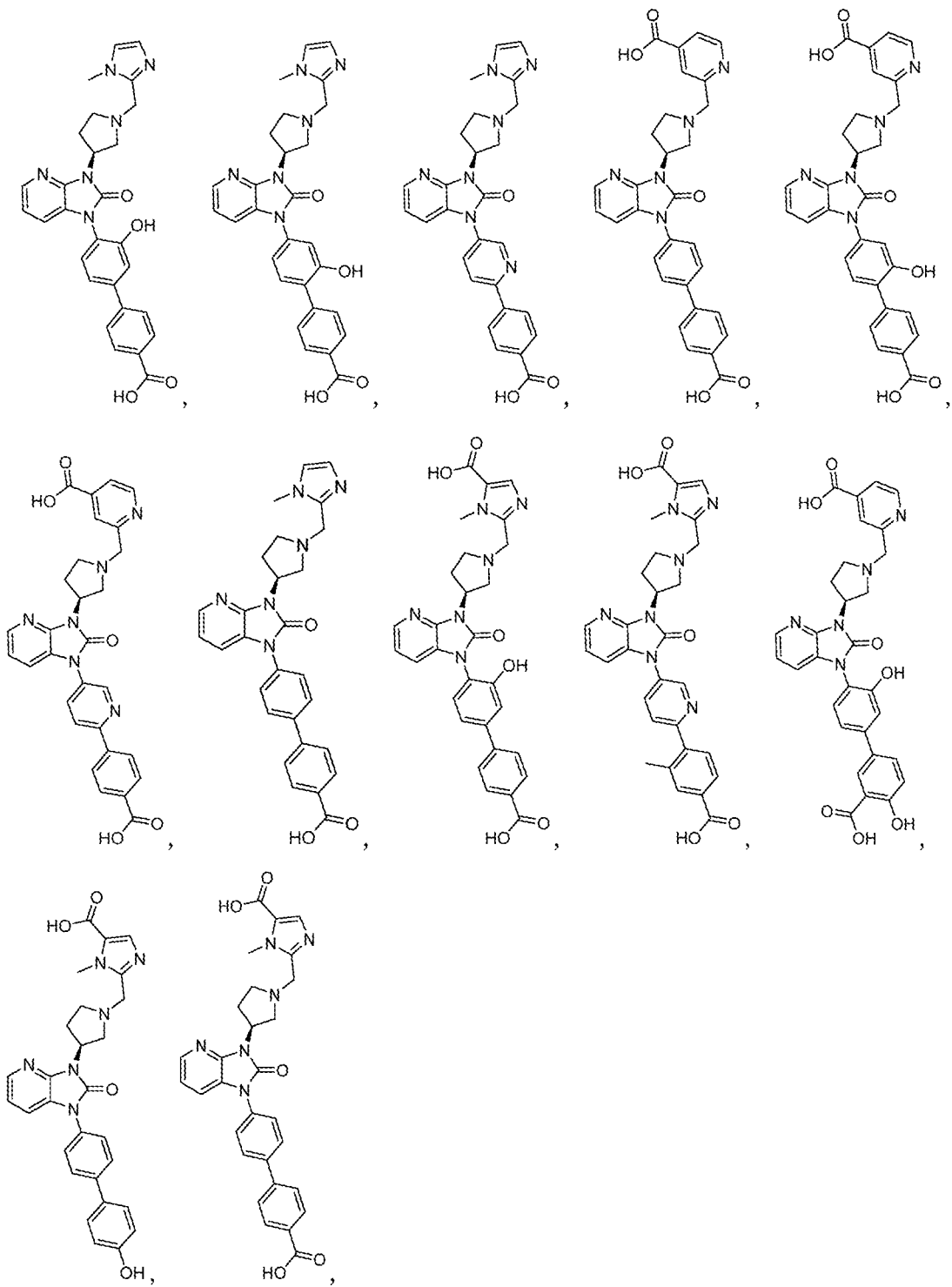
en donde el grupo A, R⁶, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁸ pueden tener los mismos significados que se describieron anteriormente.

25

El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden seleccionar del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

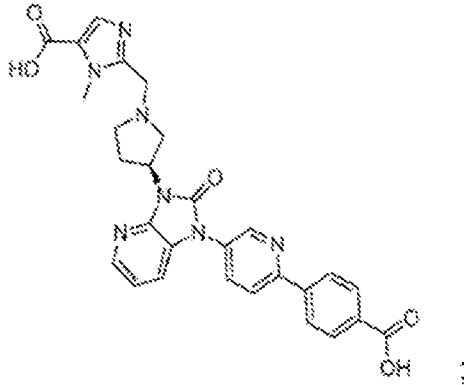
25

[Fórmula química 9]



y

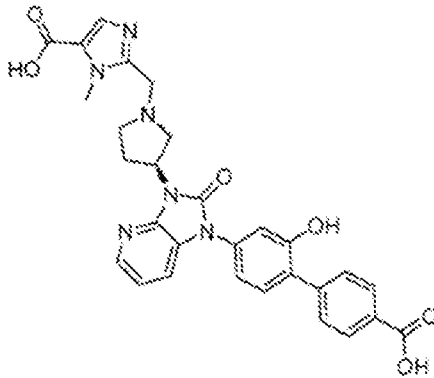
[Fórmula química 10]



En el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden representar por la siguiente fórmula:

5

[Fórmula química 11]



10 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describieron anteriormente, y un aditivo farmacéutico.

La composición farmacéutica es una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

15 La enfermedad inflamatoria intestinal puede ser colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende administrar una cantidad necesaria de la composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente a un paciente.

20

Efecto de la invención

Los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto inhibitorio de PHD2, y así los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como agentes para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

25

Modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, las realizaciones de la presente invención se describen en mayor detalle.

30

En la presente invención, cada término tiene los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario.

El término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Como R¹, R² y R³, es preferible un átomo de flúor.

35

El término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden ilustrar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

ES 3 016 010 T3

El término "alquenilo C₂₋₆" significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden ilustrar vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo.

5 El término "alquinilo C₂₋₆" significa un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden ilustrar etinilo, 2-propinilo.

El término "alcoxi C₁₋₆" significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, se pueden ilustrar metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

10 El término "carboxialquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un carboxi. Por ejemplo, se puede ilustrar carboximetilo.

15 El término "hidroxialquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un hidroxilo. Por ejemplo, se pueden ilustrar hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxil-1,1-dimetilmetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, 3-hidroxipropilo.

20 El término "haloalquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o distintos. Por ejemplo, se pueden ilustrar monofluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo.

El término "haloalcoxi C₁₋₆" significa alcoxi C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno iguales o distintos. Por ejemplo, se pueden ilustrar monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi.

25 El término "alquilsulfanilo C₁₋₆" significa un grupo representado por (alquil C₁₋₆)-S-.

El término "alquilsulfino C₁₋₆" significa un grupo representado por (alquil C₁₋₆)-S(=O)-.

30 El término "alquilsulfonilo C₁₋₆" significa un grupo representado por (alquil C₁₋₆)-SO₂-. Por ejemplo, se pueden ilustrar metilsulfonilo, etilsulfonilo.

El término "arilo C₆₋₁₀" significa fenilo o naftilo. Como grupo A, es preferible fenilo.

35 El término "heteroarilo de 5 o 6 miembros" significa un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo. Por ejemplo, se pueden ilustrar furilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolil piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazino. Como anillo W, son preferibles tienilo, piridilo y similares, y piridilo es más preferible. Como grupo A, son preferibles piridilo.

40 El término "heteroarilo de 9 o 10 miembros" significa un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo. Por ejemplo, se pueden ilustrar indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, purinilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, cinolilo, pteridinilo, cromenilo, isocromenilo. Como anillo W, son preferibles quinolilo.

45 El término "cicloalquilo C₃₋₈" significa un grupo hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, se pueden ilustrar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

50 El término "heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros" significa un grupo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo. Por ejemplo, se pueden ilustrar aziridino, azetidino, morfolino, tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, piperidino, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano. Como R⁵ y R⁶, son preferibles tetrahidropirano y similares.

55 El término "aril C₆₋₁₀ alquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un arilo C₆₋₁₀. Por ejemplo, se puede ilustrar bencilo.

El término "ariloxi C₆₋₁₀" significa un grupo representado por (aril C₆₋₁₀)-O-. Por ejemplo, se puede ilustrar fenoxi.

60 El término "heteroaril de 5 o 6 miembros alquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros.

El término "heteroariloxi de 5 o 6 miembros" significa un grupo representado por (heteroaril de 5 o 6 miembros)-O-.

65 Cuando un grupo está sustituido con 2 o 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B, estos grupos pueden ser iguales o distintos entre sí.

Las siguientes abreviaturas en la descripción, las figuras y las tablas tienen los siguientes significados,

respectivamente.

CDI: carbonildiimidazol

CPME: ciclopentil metil éter

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

5 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

10 DMTMM: cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio EDC-HCl: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HOBt-H₂O: 1-hidroxibenzotriazol monohidrato

LAH: hidruro de litio y aluminio

15 LDA: diisopropilamida de litio

NaBH(OAc)₃: triacetoxiborohidruro de sodio

NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

Pd(amphos)Cl₂: bis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino]dicloropaladio (II)

THF: tetrahidrofurano

20 TsCl: cloruro de p-toluensulfonilo

T3P (marca registrada): anhídrido del ácido propilfosfónico (trímero cíclico)

9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano

gel de amino-sílice: gel de sílice aminopropilato

Cromatografía en columna ODS: cromatografía en columna de gel de sílice octadecil-sililado

25 Proceso: proceso

Esquema: esquema

Ref. Nro.: Número de ejemplo de referencia

Ej. Nro.: Número de ejemplo

Estructura: fórmula estructural

30 Datos físicos: datos físicos

IC₅₀: concentración requerida para un 50 % de inhibición

(Los numerales con "*" en las tablas significan las tasas de inhibición a una concentración del compuesto de 100 μM.)

FITC: isotiocianato de fluoresceína

¹H-RMN o ¹H-NMR: espectro de resonancia magnética nuclear en hidrógeno

35 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido-d₆

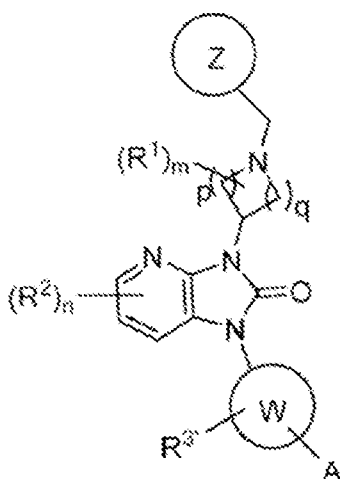
CDCl₃: cloroformo-d₁

MS: espectrometría de masa

ESI/APCI: multiionización usando ionización por electropulverización-ionización química a presión atmosférica

40 En una realización, el compuesto representado por la fórmula (I) es, por ejemplo, un compuesto representado por la siguiente fórmula. En la fórmula, R³ tiene los mismos significados que aquellos de R³ en el compuesto descrito en [0009], con la condición de que R³ no es el grupo A. Los otros símbolos tienen los mismos significados que se describieron en [0009].

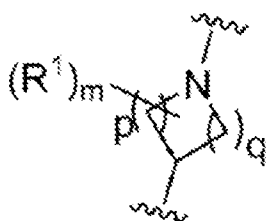
45 [Fórmula química 12]



En una realización, el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto en el que el grupo representado por la siguiente fórmula es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (d).

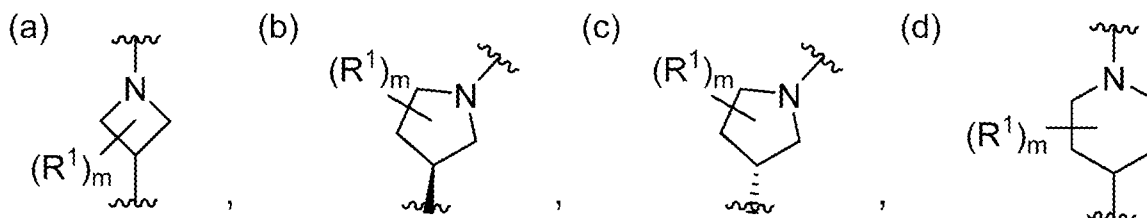
5

[Fórmula química 13]



Los símbolos de la fórmula tienen los mismos significados que se describieron en [0009].

10 [Fórmula química 14]



15 En una realización, el compuesto representado por la fórmula (I) es preferiblemente el compuesto según se describe en [0009], en donde los grupos son grupos seleccionados de los grupos que consisten en los siguientes [A] a [I] o cualquier combinación de los mismos.

[A] el anillo W es fenilo, tienilo o piridilo.

[B] R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, metilo, ciano, hidroxilo o carboxilo.

20 [C] R^d es un átomo de hidrógeno o metilo.

[D] R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o metilo.

[E] R² es un átomo de hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, -CO₂H o -CONR⁵R⁵; en donde R⁵ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, carboximetilo o tetrahidropirranilo.

25 [F] R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, vinilo, metiltio, etilsulfonilo, hidroxilo, ciano, nitro, dimetilamino, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁸ o el grupo A, en donde cuando u es 2, dos R³ pueden ser diferentes entre sí;

el grupo A es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (f):

- 30 (a) fenilo que no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,
 (b) piridilo,
 (c) bencilo,
 (d) feniloxi,
 (e) ciclopropilo y
 35 (f) morfolino;

en donde grupo el sustituyente B es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, hidroxilo, ciano, -NHSO₂R¹⁰ y -CO₂R¹⁰;

en donde R¹⁰ y R¹⁰ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;

40 R⁷ es un átomo de hidrógeno o metilo; y

R⁸ y R⁸ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o carboximetilo.

[G] m, n y u son cada uno independientemente 1 o 2.

[H] p y q son cada uno independientemente 1 o 2.

45 [I] r es 0 o 1.

En el caso en que los compuestos representados por la fórmula (I) contengan uno o más átomos de carbono asimétricos, los estereoisómeros en la configuración R o S en cada uno de los átomos de carbono asimétricos y las mezclas de cualquier combinación de los mismos están incluidos en la presente invención. En tales casos, los

ES 3 016 010 T3

compuestos racémicos, las mezclas racémicas, los enantiómeros individuales y las mezclas de diastereómeros también están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 En el caso en que los compuestos representados por la fórmula (I) tengan los isómeros cis-trans, todos los isómeros cis-trans están incluidos en la presente invención.

En el caso en que existan tautómeros de los compuestos representados por la fórmula (I), la presente invención incluye todos los tautómeros.

10 En la presente invención, la determinación estereoquímica también se puede realizar de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Un compuesto representado por la fórmula (I) también se puede convertir en sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con un procedimiento general, si es necesario. Como tales sales, se puede ilustrar una sal de adición de ácido y una sal con una base.

15 Como la sal de adición de ácido, se puede ilustrar una sal de adición de ácido con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y una sal de adición de ácido con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico y ácido aspártico.

20 Como sal con una base, se puede ilustrar una sal formada con una base inorgánica, tal como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio, y una sal formada con una base orgánica, tal como N-metil-D-glucamina, N,N'-dibenciletilendiamina, trietilamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, arginina, lisina y colina.

25 En el caso en que un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exista, por ejemplo, como cristal, la presente invención incluye todas las formas cristalinas. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable también incluye un solvato de la misma con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua o etanol, un cocrystal de la misma con un formador de cocrystal apropiado (confórmero).

30 En los compuestos representados por la fórmula (I), parte de los átomos pueden ser reemplazados por los correspondientes isótopos. La presente invención incluye compuestos en los cuales los átomos son reemplazados por estos isótopos. Los ejemplos de los isótopos incluyen isótopos de un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de yodo, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo y un átomo de azufre representado por ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S . En una realización, puede ilustrarse un compuesto representado por la fórmula (I) en el cual parte de los átomos de hidrógeno son reemplazados por ^2H (D: átomos de deuterio).

35 Los compuestos representados por la fórmula (I) en los cuales parte de los átomos son reemplazados por isótopos se pueden preparar mediante un procedimiento similar al procedimiento de elaboración descrito a continuación usando un bloque de construcción comercial introducido por isótopos. Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) en los cuales parte de los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de deuterio también se pueden preparar mediante el procedimiento anterior y un procedimiento descrito en la literatura (véase, por ejemplo, Yukigosei-kagaku kyokaishi, Vol. 65, Nro. 12, págs.1179-1190, 2007). Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (I) en el cual parte de los átomos de carbono son reemplazados por ^{13}C también se puede preparar mediante el procedimiento anterior y un procedimiento descrito en la literatura (véase, por ejemplo, RADIOISOTOPES 2007, Vol. 56, Nro. 11, págs.35-44).

40 Un compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en los Esquemas 1 a 5, un procedimiento similar a este, un procedimiento descrito en la literatura o un procedimiento similar al mismo.

45 Para la reacción en cada proceso, se pueden usar productos comerciales cuando los materiales de partida y los reactivos están disponibles comercialmente.

50 Para la reacción en cada proceso, el tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 3 días, y varía según el material de partida usado, el disolvente, la temperatura de reacción o similares, a menos que se especifique lo contrario.

55 Para la reacción en cada proceso, la temperatura de reacción es generalmente de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta la temperatura de reflujo, y varía según el material de partida usado, el disolvente o similares, a menos que se especifique lo contrario.

60 Para la reacción en cada proceso, la presión es generalmente de 1 atm. a 20 atm., varía según el material de partida usado, el disolvente, la temperatura de reacción o similares, a menos que se especifique lo contrario.

ES 3 016 010 T3

5 Para la reacción en cada proceso, también se puede usar un reactor de microondas, tal como un Initiator de Biotage. Cuando la reacción se lleva a cabo usando a reactor de microondas, la reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de presión de 1 a 30 bar, intervalo de potencia de 1 a 400 W, temperatura de reacción de temperatura ambiente a 300 °C, y tiempo de reacción de 1 minuto a 1 día, y varía según el material de partida usado, el disolvente, el modelo o similares.

10 Para la reacción en cada proceso, la reacción se lleva a cabo sin ningún disolvente o usando un disolvente apropiado, a menos que se especifique lo contrario. Como ejemplo del disolvente apropiado, se puede ilustrar un disolvente que es inerte a la reacción. Como ejemplos específicos del disolvente, se pueden ilustrar los disolventes que se describen en los Ejemplos de Referencia o los Ejemplos correspondientes a cada proceso o los siguientes disolventes:

15 alcoholes: metanol, etanol, alcohol terc-butílico, 2-propanol y similares;
éteres: éter dietílico, THF, 1,2-dimetoxi etano, 1,4-dioxano, 2-metiloxolano, CPME y similares;
hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, tolueno, xileno y similares;
hidrocarburos saturados: ciclohexano, n-hexano y similares;
amidas: DMF, DMA, NMP y similares;
20 hidrocarburos halogenados: diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares;
nitrilos: acetonitrilo y similares;
sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;
bases orgánicas aromáticas: piridina y similares;
anhídridos de ácidos: anhídrido acético y similares;
ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;
25 ésteres: acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y similares;
cetonas: acetona, metil etil cetona y similares; y
agua.

Los disolventes anteriores se pueden usar como mezcla de dos o más de ellos en una proporción adecuada.

30 Cuando se usa una base para la reacción en cada proceso, la reacción se lleva a cabo usando una base apropiada para la reacción. Como ejemplos específicos de la base, se pueden ilustrar las bases que se describen en los Ejemplos de Referencia o los Ejemplos correspondientes a cada proceso o las siguientes bases:

35 bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares;
bases orgánicas: trietilamina, DIPEA, dietilamina, piridina, DMAP, 2,6-lutidina, piperidina y similares;
alcóxidos de metales: etóxido de sodio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares;
anhídridos de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;
amidas de metales: amida de sodio, LDA, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio,
40 bis(trimetilsilil)amida de potasio y similares;
magnesios orgánicos: bromuro de metilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de alilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio y similares; y
litios orgánicos: n-butil litio, sec-butil litio, terc-butil litio y similares.

45 Cuando se usa un ácido o un catalizador ácido para la reacción en cada proceso, la reacción se lleva a cabo usando un ácido o un catalizador ácido que es apropiado para la reacción. Como ejemplos específicos del ácido o el catalizador ácido, se pueden ilustrar los ácidos o los catalizadores ácidos que se describen en los Ejemplos de Referencia o los Ejemplos correspondientes a cada proceso o los siguientes ácidos o catalizadores ácidos:

50 ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;
ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluensulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico y similares; y
ácido de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de zinc, cloruro de aluminio, cloruro de zinc, cloruro de titanio (IV) y similares.

55 Cuando se usa un agente de condensación para la reacción en cada proceso, la reacción se lleva a cabo usando un reactivo de condensación adecuado para la reacción. Como ejemplos específicos del reactivo de condensación, se pueden ilustrar los reactivos de condensación que se describen en los Ejemplos de Referencia o los Ejemplos correspondientes a cada proceso o los siguientes reactivos de condensación:

60 carbodiimidas: EDC-HCl, N, N'-díciclohexilcarbodiimida y similares;
carbonildiimidazoles: CDI y similares;
sales de uronio y fosfonio: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y similares;
65 triazinas: DMTMM y similares; y
otros: T3P y similares.

70 Cuando se usa un agente reductor para la reacción en cada proceso, la reacción se lleva a cabo usando un agente reductor apropiado para la reacción. Como ejemplos específicos del reactivo reductor, se pueden ilustrar los reactivos

ES 3 016 010 T3

reductores que se describen en los Ejemplos de Referencia o los Ejemplos correspondientes a cada proceso o los siguientes reactivos reductores:

hidruros de metales: LAH, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio y similares; y

5 boranos: complejo de borano-tetrahidrofurano, 9-BBN, picolina borano y similares.

En cada proceso, cuando se necesita un grupo protector en función del tipo de grupo funcional, las operaciones de introducción y eliminación también se pueden llevar a cabo opcionalmente en combinación de acuerdo con un procedimiento general. Los ejemplos de los tipos de grupos protectores, la protección y la desprotección incluyen los procedimientos descritos en Theodora W. Greene & Peter G.M. Wuts Eds., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley-Interscience, 2006.

10

En cada proceso, cuando se realiza la eliminación de un grupo protector, la reacción se puede llevar a cabo por reacción de hidrólisis o similar.

15

En cada proceso, cuando se realiza la reacción de hidrólisis, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido o una base. Como ácido y base, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

20

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de reducción catalítica, la reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador. Como catalizador, se puede ilustrar polvo de paladio sobre carbono, polvo de platino sobre carbono, níquel Raney y similares.

25

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de reducción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente reductor. Como agente reductor, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

30

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de amidación, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo de condensación y una base o en presencia de un reactivo de condensación. Como reactivo de condensación y base, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados. Cuando se usa una carbodiimida como reactivo de condensación, se puede agregar un aditivo tal como HOBt o DMAP, si es necesario. La reacción de amidación también se puede llevar a cabo usando un haluro de acilo o un anhídrido de ácido.

35

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de aminación reductora, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo reductor. Como reactivo reductor, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados. Como reactivo reductor, se puede ilustrar preferiblemente $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y similares.

40

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de sustitución nucleofílica aromática, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base. Como base, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

45

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de carbonilación intramolecular, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo de condensación. Como reactivo de condensación, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

50

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de condensación de Ullmann, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de cobre, un ligando y una base. Como catalizador de cobre, se puede ilustrar yoduro de cobre y similares. Como ligando, se puede ilustrar N,N'-dimetiletilendiamina y similares. Como base, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

55

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de cobre y una base. Como catalizador de cobre, se puede ilustrar acetato de cobre (II) y similares. Como base, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

60

En cada proceso, cuando se realiza una reacción de Mitsunobu, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de éster del ácido azodicarboxílico y fosfino. Como éster del ácido azodicarboxílico, se puede ilustrar DEAD y similares. Como fosfina, se puede ilustrar trifenilfosfina y similares.

65

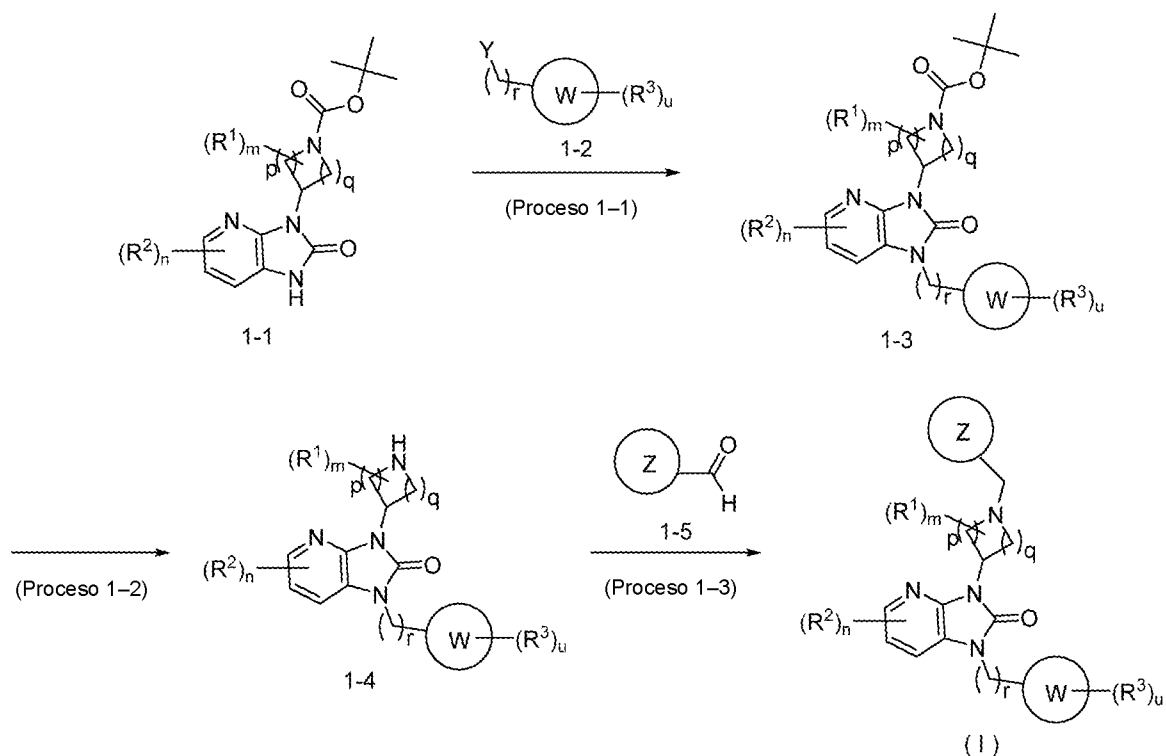
En cada proceso, cuando se realiza una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio y una base. Como catalizador de paladio, se puede ilustrar $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$ y similares. Como base, se pueden ilustrar los ejemplos antes mencionados.

En cada proceso, los símbolos de las fórmulas tienen los mismos significados que se describieron en [0009], a menos que se especifique lo contrario. Y es un átomo de bromo, un átomo de yodo, ácido borónico o hidroxilo. Y' es un átomo de flúor o un átomo de cloro. Y'' es ácido borónico o éster del ácido borónico. X es CR^3 o N.

Un compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los Procesos 1-1 a 1-3 en el Esquema 1.

[Fórmula química 15]

Esquema 1



Proceso 1-1

5 El Compuesto (1-3) también se puede preparar mediante una reacción de condensación de Ullmann, una reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans o una reacción de Mitsunobu del Compuesto (1-1) y el Compuesto (1-2).

10 Cuando Y es un átomo de bromo o un átomo de yodo, r es 0, y W es arilo o heteroarilo, es preferible la reacción de condensación de Ullmann. Cuando Y es ácido borónico, r es 0, y W es arilo o heteroarilo, es preferible la reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans. Cuando Y es hidroxilo, r es 0, y W es cicloalquilo o heterocicloalquilo, es preferible la reacción de Mitsunobu. Cuando Y es hidroxilo y r es un número entero de 1 a 6, es preferible la reacción de Mitsunobu.

Proceso 1-2

15 El Compuesto (1-4) también se puede preparar eliminando un grupo protector del Compuesto (1-3).

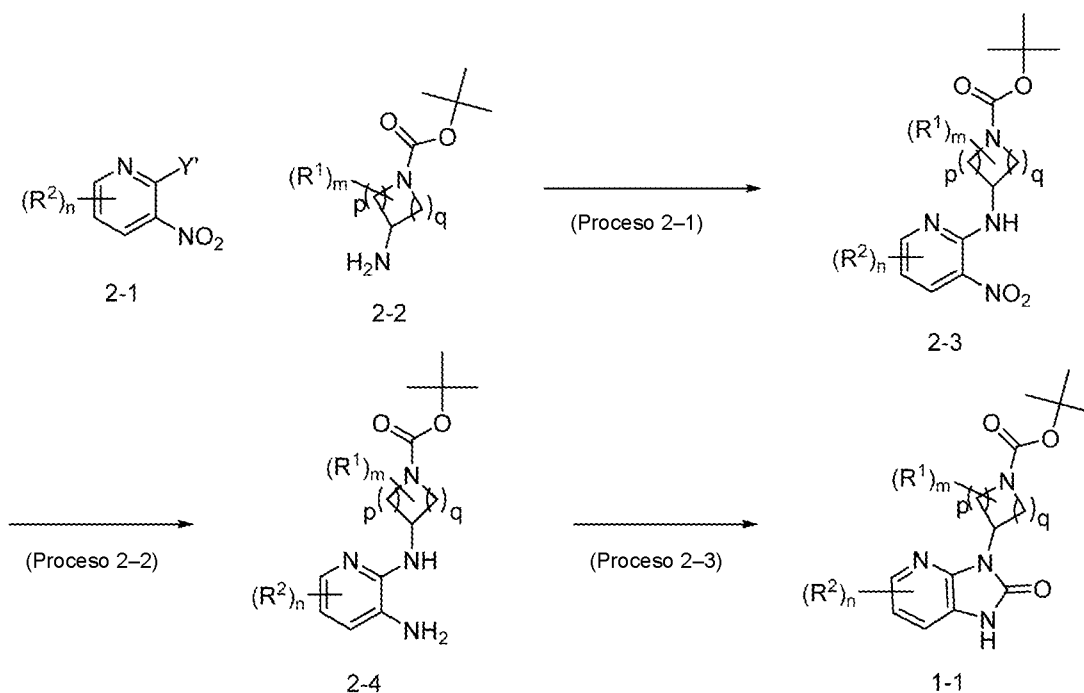
Proceso 1-3

20 El Compuesto (I) también se puede preparar por reacción de aminación reductora del Compuesto (1-4) y el Compuesto (1-5). También se puede llevar a cabo la eliminación de un grupo protector, si es necesario.

25 El Compuesto (1-1) se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los Procesos 2-1 a 2-3 en el Esquema 2.

[Fórmula química 16]

Esquema 2



Proceso 2-1

- 5 El Compuesto (2-3) también se puede preparar por reacción de sustitución nucleofílica aromática del Compuesto (2-1) y el Compuesto (2-2).

Proceso 2-2

- 10 El Compuesto (2-4) también se puede preparar por reacción de reducción catalítica del Compuesto (2-3).

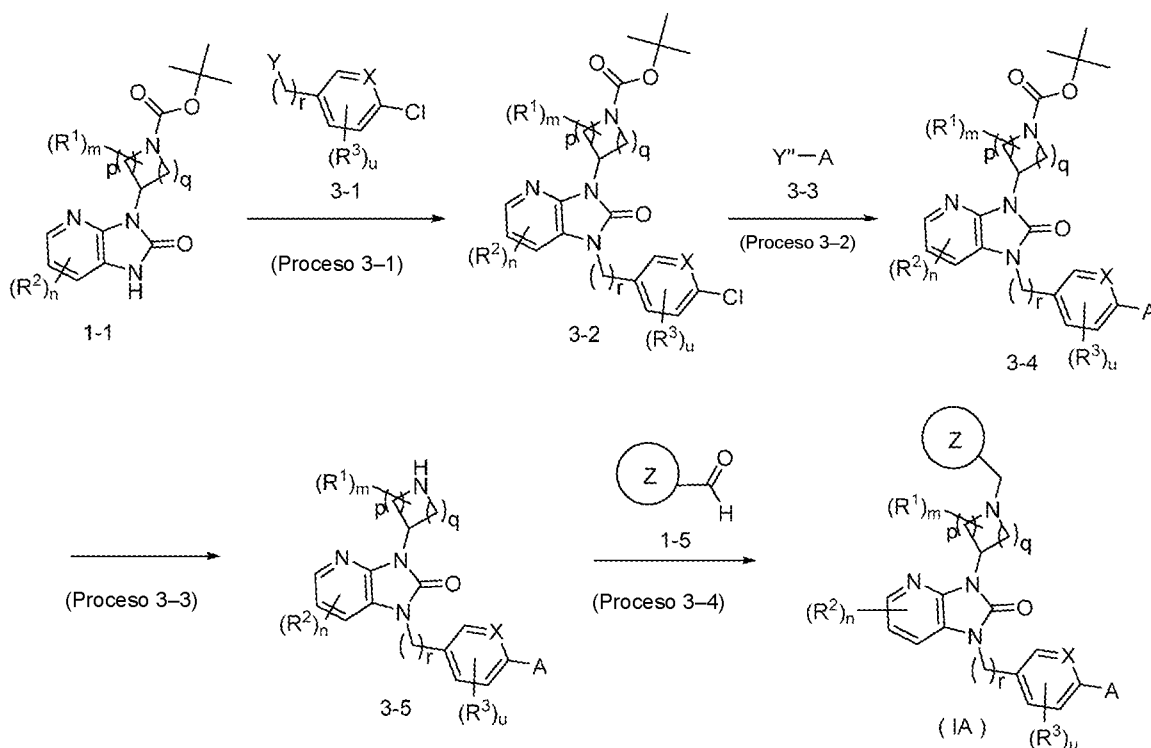
Proceso 2-3

- 15 El Compuesto (1-1) también se puede preparar por reacción de carbonilación intramolecular del Compuesto (2-4).

El Compuesto (IA) se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los Procesos 3-1 a 3-4 del Esquema 3.

[Fórmula química 17]

Esquema 3



Proceso 3-1

- 5 El Compuesto (3-2) también se puede preparar por reacción de condensación de Ullmann, reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans o reacción de Mitsunobu del Compuesto (1-1) y el Compuesto (3-1).

10 Cuando Y es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y r es 0, es preferible la reacción de condensación de Ullmann. Cuando Y es ácido borónico, y r es 0, es preferible la reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans. Cuando Y es hidroxilo y r es un número entero de 1 a 6, es preferible la reacción de Mitsunobu.

Proceso 3-2

- 15 El Compuesto (3-4) también se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura del Compuesto (3-2) y el Compuesto (3-3).

Proceso 3-3

- 20 El Compuesto (3-5) también se puede preparar eliminando un grupo protector del Compuesto (3-4).

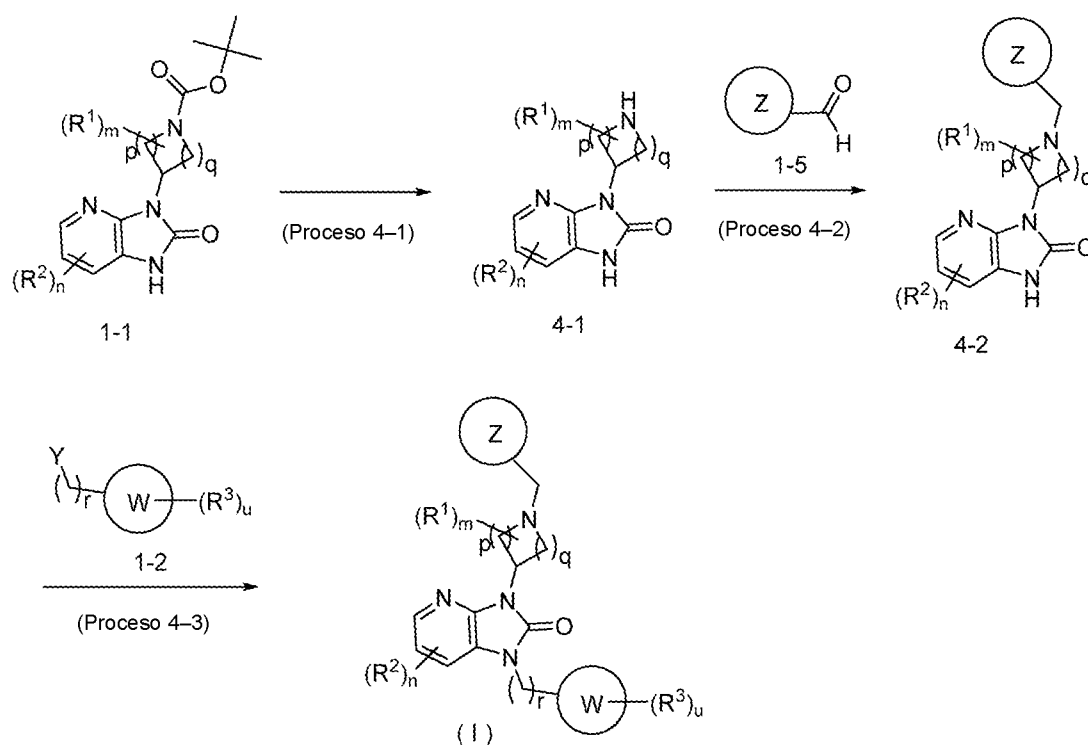
Proceso 3-4

- 25 El Compuesto (IA) también se puede preparar por reacción de aminación reductora del Compuesto (3-5) y el Compuesto (1-5). También se puede realizar la eliminación de un grupo protector, si es necesario.

El Compuesto (I) se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los Procesos 4-1 a 4-3 en el Esquema 4.

[Fórmula química 18]

Esquema 4



Proceso 4-1

5 El Compuesto (4-1) también se puede preparar eliminando un grupo protector del Compuesto (1-1).

Proceso 4-2

10 El Compuesto (4-2) también se puede preparar por reacción de aminación reductora del Compuesto (4-1) y el Compuesto (1-5).

Proceso 4-3

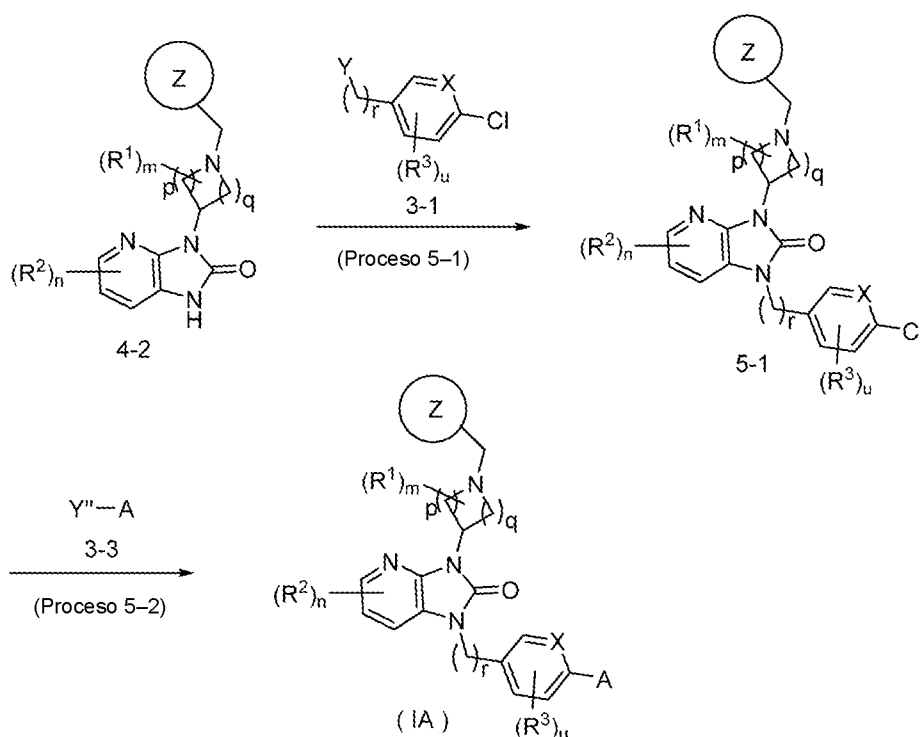
15 El Compuesto (I) también se puede preparar por reacción de condensación de Ullmann, reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans o reacción de Mitsunobu del Compuesto (4-2) y el Compuesto (1-2). También se puede llevar a cabo la eliminación de un grupo protector, si es necesario.

20 Cuando Y es un átomo de bromo o un átomo de yodo, r es 0, y W es arilo o heteroarilo, es preferible la reacción de condensación de Ullmann. Cuando Y es ácido borónico, r es 0, y W es arilo o heteroarilo, es preferible la reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans. Cuando Y es hidroxilo, r es 0, y W es cicloalquilo o heterocicloalquilo, es preferible la reacción de Mitsunobu. Cuando Y es hidroxilo y r es un número entero de 1 a 6, es preferible la reacción de Mitsunobu.

25 El Compuesto (IA) se puede preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en los Procesos 5-1 a 5-2 del Esquema 5.

[Fórmula química 19]

Esquema 5



Proceso 5-1

- 5 El Compuesto (5-1) también se puede preparar por reacción de condensación de Ullmann, reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans o reacción de Mitsunobu del Compuesto (4-2) y el Compuesto (3-1).

10 Cuando Y es un átomo de bromo o un átomo de yodo, y r es 0, es preferible la reacción de condensación de Ullmann. Cuando Y es ácido borónico, y r es 0, es preferible la reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans. Cuando Y es hidroxilo y r es un número entero de 1 a 6, es preferible la reacción de Mitsunobu.

Proceso 5-2

- 15 El Compuesto (IA) también se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura del Compuesto (5-1) y el Compuesto (3-3). También se puede llevar a cabo la eliminación de un grupo protector, si es necesario.

20 Los esquemas antes mencionados son ejemplos de procedimientos para preparar los compuestos representados por la fórmula (I) o sus intermedios sintéticos. Los esquemas anteriores se pueden cambiar o modificar para obtener esquemas que la persona experta en la materia pueda entender fácilmente.

25 Los compuestos representados por la fórmula (I) y sus intermedios sintéticos también se pueden aislar y purificar, si así se requiere, de acuerdo con técnicas de aislamiento y purificación bien conocidas por la persona experta en la técnica, tales como extracción de disolvente, cristalización, recristalización, cromatografía o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento.

30 Como cromatografía en columna sobre gel de sílice y cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice, se puede ilustrar la cromatografía flash usando, por ejemplo, SNAP Ultra y SNAP Isolute NH2 (Biotage), columna Hi-Flash (Yamazen) y similares.

35 Como cromatografía en columna ODS, se puede ilustrar el aislamiento preparativo usando, por ejemplo, el sistema LC de purificación preparativa (Gilson, caudal: 30 ml/min, detección: UV a 225 nm) y columna: CAPCELL PAK C18 UG80 (5 μm 20 x 50 mm).

Los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto inhibitorio de PHD2, y por lo tanto pueden usarse como agentes terapéuticos para IBD (véase Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13, págs. 852-869). En la presente

5 invención, la frase "IBD" incluye, por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal de Behcet, enteritis infecciosa, enteritis por radiación, enteritis inducida por fármacos, enteritis isquémica, flebosclerosis mesentérica (colitis flebosclerótica), colitis obstructiva y enteritis debido a colagenopatía. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes terapéuticos para colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (véase *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2015, 21 (2), págs. 267-275).

En la presente invención, la frase "tratamiento" incluye los significados de "prevención". El tratamiento de la colitis ulcerosa incluye, por ejemplo, los significados de "prevención de recaída" y "mantenimiento de la remisión".

10 Los efectos terapéuticos sobre la colitis de los compuestos de la presente invención se pueden determinar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Ensayo 2 o procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede ilustrar el procedimiento descrito en *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, 27 (10), págs.1599-1603 y similares o procedimientos similares a estos.

15 En una realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores de PHD2 que actúan específicamente en el tejido del intestino grueso para limitar los efectos fuera de la diana de la estabilización de HIF- α . El término "actúan específicamente en el tejido del intestino grueso" significa, por ejemplo, que la concentración del compuesto es elevada en el tejido del intestino grueso en comparación con la concentración en sangre, y que el compuesto ejerce un efecto terapéutico sobre el intestino grueso sin efectos sistémicos (por ejemplo, efecto hematopoyéticos) (véase los Ejemplos de Ensayo 2 y 3).

20 La composición farmacéutica de la presente invención se usa en diversas formas de dosificación dependiendo del uso. Como dichas formas de dosificación, se pueden ilustrar, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, ungüentos, supositorios, cataplasmas y agentes de enema.

25 La composición farmacéutica de la presente invención comprende un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

30 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar usando un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un aditivo farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular mezclando, diluyendo o disolviendo apropiadamente con los aditivos farmacéuticos adecuados, tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tampones, agentes de tonicidad, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y agentes solubilizantes, de acuerdo con un procedimiento de formulación bien conocido en función de la forma de dosificación.

35 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se usa en el tratamiento, la dosis del compuesto representado por la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se decide apropiadamente en función de la edad, el sexo, el peso corporal, el grado del trastorno y el tratamiento de cada paciente.

40 La dosis diaria se puede dividir en una, dos, tres o cuatro veces por día y administrarse de tal manera. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención se administra por vía oral.

45 La dosis para un adulto puede decidirse dentro del intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 1000 mg por día en el caso de la administración oral. En una realización, la dosis para administración oral se puede decidir dentro del intervalo de 1 a 500 mg por día, preferiblemente de 10 a 200 mg por día.

50 La dosis para un adulto se puede decidir en, por ejemplo, 0,1 a 1000 mg por día en el caso de la administración parenteral. En una realización, la dosis para administración parenteral se puede decidir dentro del intervalo de 0,5 a 200 mg por día, preferiblemente de 1 a 20 mg por día.

55 En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención también se puede usar en combinación con cualquier otro medicamento distinto de los inhibidores de PHD. Como dichos otros medicamentos usados en combinación para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias, se pueden ilustrar, por ejemplo, 5-ASA, esteroides, agentes inmunosupresores, anticuerpos anti-TNF- α , inhibidores de Janus quinasa y anticuerpos contra integrina $\alpha_4\beta_7$.

60 Cuando un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con el otro medicamento, se pueden administrar como una formulación que comprende estos ingredientes activos o como formulaciones que se formulan cada una por separado con cada ingrediente activo. Cuando se formulan por separado, estas formulaciones se pueden administrar separada o concurrentemente. Más aún, la dosis del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede reducir apropiadamente dependiendo de la dosis del otro medicamento usado en combinación.

65 Los compuestos representados por la fórmula (I) se pueden convertir, cada uno, en un profármaco apropiadamente y usarse como tales. Por ejemplo, un profármaco de un compuesto representado por la fórmula (I) también se puede

preparar introduciendo un grupo formador de profármaco, usando un correspondiente reactivo para la preparación de profármacos, tal como un compuesto haluro, y purificando. Como grupo formador de profármaco, por ejemplo, se puede ilustrar un grupo descrito en "Development of medicine" 1990, Vol. 7, págs. 163-198, publicado por Hirokawa Shoten. Este aspecto de la divulgación no es parte de la invención reivindicada.

5

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra adicionalmente en mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos.

10 Los nombres de los compuesto descritos en los siguientes ejemplos se pusieron usando ChemDraw Professional (PerkinElmer), MarvinSketch (ChemAxon) o similares, excepto por los reactivos disponibles comercialmente.

Ejemplo de Referencia A-1

15 (S)-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A NMP (100 ml) se agregaron 2-fluoro-3-nitropiridina (10,00 g), (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,10 g) y carbonato de potasio (11,67 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y agua, y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (21,70 g).

20

Ejemplo de Referencia A-2

25

(R)-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-fluoro-3-nitropiridina (2,00 g), (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,62 g), carbonato de potasio (2,33 g) y NMP (15 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite (marca registrada), y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=95/5-70/30) para proporcionar el compuesto del título (3,61 g).

30

35

Ejemplo de Referencia A-3

4-((3-nitropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Una mezcla de 2-fluoro-3-nitropiridina (1,00 g), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,41 g), carbonato de potasio (1,94 g) y DMF (10 ml) se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,25 g).

45

Ejemplo de Referencia A-4

3-((3-nitropiridin-2-il)amino)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

50

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia A-3 usando 3-aminoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de Referencia A-5

55

(3R,4R)-3-fluoro-4-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-fluoro-3-nitropiridina (0,69 g), (3R,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g), carbonato de potasio (1,35 g) y DMF (10 ml) se agitó a 80 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y agua, y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-20/80) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g).

60

65 Ejemplo de Referencia A-6

ES 3 016 010 T3

(S)-3-((3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Una mezcla de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina (1,00 g), (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,82 g), carbonato de potasio (1,22 g) y DMF (10 ml) se agitó a 80 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y agua, y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-20/80) para proporcionar el compuesto del título (1,66 g).

10 Ejemplo de Referencia A-7

4-metil-4-((3-nitropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia A-5 usando 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (3R,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de Referencia A-8

20 (S)-6-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)-5-nitropicolinato de metilo

25 Una mezcla de 6-cloro-5-nitropicolinato de metilo (1,00 g), (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,86 g), carbonato de potasio (1,27 g) y DMF (10 ml) se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,47 g).

Ejemplo de Referencia A-9

30 (S)-3-((5-metil-3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia A-6 usando 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina.

35 Ejemplo de Referencia A-10

(S)-3-((5-metoxi-3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia A-6 usando 2-cloro-5-metoxi-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridina.

Ejemplo de Referencia B-1

45 (S)-3-((3-aminopiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia A-1 (21,70 g) y etanol (300 ml) se agregó 10% paladio sobre carbono (2,17 g, húmedo) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (19,74 g).

50 Ejemplo de Referencia B-2

(R)-3-((3-aminopiridin-2-il)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

55 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-2 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

Ejemplo de Referencia B-3

60 4-((3-aminopiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia A-3 (2,25 g), etanol (20 ml) y THF (10 ml) se agregó 10% paladio sobre carbono (0,22 g, húmedo) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,06 g).

65

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia B-4

3-((3-aminopiridin-2-il)amino)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-4 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

Ejemplo de Referencia B-5

10 (3R,4R)-3-((3-aminopiridin-2-il)amino)-4-fluoropirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-5 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

15 Ejemplo de Referencia B-6

(S)-3-((3-amino-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-6 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

Ejemplo de Referencia B-7

25 4-((3-aminopiridin-2-il)amino)-4-metilpiperidín-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-7 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

Ejemplo de Referencia B-8

30 (S)-5-amino-6-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidín-3-il)amino)picolinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-8 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

35 Ejemplo de Referencia B-9

(S)-3-((3-amino-5-metilpiridin-2-il)amino)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-9 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

Ejemplo de Referencia B-10

45 (S)-3-((3-amino-5-metoxipiridin-2-il)amino)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia B-1 usando el Ejemplo de Referencia A-10 en lugar del Ejemplo de Referencia A-1.

50 Ejemplo de Referencia C-1

(S)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

55 A una mezcla del Ejemplo de Referencia B-1 (19,59 g) y THF (200 ml) se agregó CDI (22,82 g) bajo enfriamiento con hielo con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 30 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico (2 mol/L, 75 ml). Después de agitar, la mezcla se concentró bajo presión reducida. A la mezcla obtenida se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=50/50-0/100) para proporcionar el compuesto del título (17,61 g). MS (ESI₊APCI, m/z): 303 (M-H)⁺

65 Ejemplo de Referencia C-2

(R)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

ES 3 016 010 T3

- 5 A una mezcla del Ejemplo de Referencia B-2 (3,68 g) y THF (20 ml) se agregó CDI (4,28 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 4 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico (2 mol/L, 10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=50/50-0/100) para proporcionar el compuesto del título (4,00 g). MS (ESI_APCI, m/z): 303 (M-H)⁺
- 10 Ejemplo de Referencia C-3
- 4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 15 A una mezcla del Ejemplo de Referencia B-3 (2,06 g) y THF (30 ml) se agregó CDI (2,29 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (1,96 g). MS (ESI_APCI, m/z): 317 (M-H)⁺
- 20 Ejemplo de Referencia C-4
- 3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo
- 25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-1 usando el Ejemplo de Referencia B-4 en lugar del Ejemplo de Referencia B-1. MS (ESI_APCI, m/z): 289 (M-H)⁺
- Ejemplo de Referencia C-5
- 30 (3R,4R)-3-fluoro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-2 usando el Ejemplo de Referencia B-5 en lugar del Ejemplo de Referencia B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 321 (M-H)⁺
- 35 Ejemplo de Referencia C-6
- (S)-3-(2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-2 usando el Ejemplo de Referencia B-6 en lugar del Ejemplo de Referencia B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M-H)⁺
- Ejemplo de Referencia C-7
- 45 4-metil-4-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
- El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-2 usando el Ejemplo de Referencia B-7 en lugar del Ejemplo de Referencia B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 331 (M-H)⁺
- 50 Ejemplo de Referencia C-8
- (S)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo
- 55 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-3 usando el Ejemplo de Referencia B-8 en lugar del Ejemplo de Referencia B-3. MS (ESI_APCI, m/z): 361 (M-H)⁺
- Ejemplo de Referencia C-9
- (S)-3-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 60 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-2 usando el Ejemplo de Referencia B-9 en lugar del Ejemplo de Referencia B-2. MS (ESI_APCI, m/z): 317 (M-H)⁺
- Ejemplo de Referencia C-10
- 65 (S)-3-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

ES 3 016 010 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia C-2 usando el Ejemplo de Referencia B-10 en lugar del Ejemplo de Referencia B-2. MS (ESI/APCI, m/z): 333 (M-H)⁻

Ejemplo de Referencia D-1

5 (S)-3-(1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (168 mg), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (282 mg), acetato de cobre (II) (201 mg), trietilamina (0,383 ml) y diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y ácido clorhídrico (1 mol/L). Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (114 mg).

15 Ejemplo de Referencia D-2

(S)-3-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (500 mg), 1-cloro-4-yodobenceno (431 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,212 ml), yoduro de cobre (I) (375 mg), carbonato de potasio (681 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 90 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y ácido clorhídrico (1 mol/L). Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (583 mg).

Ejemplo de Referencia D-3

30 (R)-3-(1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia D-1 usando el Ejemplo de Referencia C-2 en lugar del Ejemplo de Referencia C-1.

Ejemplo de Referencia D-4

35 (S)-3-(1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (100 mg), 5-cloro-2-yodofenol (125 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,042 ml), yoduro de cobre (I) (75 mg), carbonato de potasio (136 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y ácido clorhídrico (1 mol/L). Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=35/65) para proporcionar el compuesto del título (61 mg).

Ejemplo de Referencia D-5

50 (S)-3-(1-(4-cloro-3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=35/65) para proporcionar el compuesto del título (135 mg).

Ejemplo de Referencia D-6

60 (S)-3-(1-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (100 mg), 2-cloro-5-yodopiridina (94 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,042 ml), yoduro de cobre (I) (75 mg), carbonato de potasio (136 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y ácido clorhídrico (1 mol/L). Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=35/65) para proporcionar el compuesto del título (117 mg).

Ejemplo de Referencia D-7

(R)-3-(1-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-2 (500 mg), 2-cloro-5-yodopiridina (433 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,212 ml), yoduro de cobre (I) (375 mg), carbonato de potasio (681 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-45/55) para proporcionar el compuesto del título (420 mg).

Ejemplo de Referencia E-1

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (113 mg), 4-yodo-1,1'-bifenilo (125 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,048 ml), yoduro de cobre (I) (85 mg), carbonato de potasio (154 mg) y acetonitrilo (4 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y ácido clorhídrico (1 mol/L). Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (138 mg).

Ejemplo de Referencia E-2

(R)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-1 usando el Ejemplo de Referencia C-2 en lugar del Ejemplo de Referencia C-1.

Ejemplo de Referencia E-3

(S)-3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-1 usando yodobenceno en lugar de 4-yodo-1,1'-bifenilo.

Ejemplo de Referencia E-4

4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-1 usando el Ejemplo de Referencia C-3 en lugar del Ejemplo de Referencia C-1.

Ejemplo de Referencia E-5

3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-4 (100 mg), 4-yodo-1,1'-bifenilo (96 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,044 ml), yoduro de cobre (I) (79 mg), carbonato de potasio (143 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (105 mg).

Ejemplo de Referencia E-6

(S)-3-(1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (200 mg), 4-yodobenzoato de metilo (172 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,085 ml), yoduro de cobre (I) (150 mg), carbonato de potasio (272 mg) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a 100 °C bajo

ES 3 016 010 T3

irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-45/55) para proporcionar el compuesto del título (271 mg).

Ejemplo de Referencia E-7

(S)-3-(1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (100 mg), 1-yodo-4-metoxibenceno (85 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,042 ml), yoduro de cobre (I) (75 mg), carbonato de potasio (136 mg) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y ácido clorhídrico (1 mol/L). Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (119 mg).

Ejemplo de Referencia E-8

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilato de metilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-8 (100 mg), 4-yodo-1,1'-bifenilo (93 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,036 ml), yoduro de cobre (I) (63 mg), carbonato de potasio (114 mg) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-45/55) para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

Ejemplo de Referencia E-9

4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-7 (50 mg), 4-yodo-1,1'-bifenilo (51 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,019 ml), yoduro de cobre (I) (34 mg), carbonato de potasio (50 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-40/60) para proporcionar el compuesto del título (70 mg).

Ejemplo de Referencia E-10

(S)-3-(6-metoxi-1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-10 (136 mg), 4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (131 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,053 ml), yoduro de cobre (I) (94 mg), carbonato de potasio (136 mg) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-25/75) para proporcionar el compuesto del título (128 mg).

Ejemplo de Referencia E-11

(3R,4R)-3-fluoro-4-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-10 usando el Ejemplo de Referencia C-5 en lugar del Ejemplo de Referencia C-10.

Ejemplo de Referencia E-12

(S)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

ES 3 016 010 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-10 usando el Ejemplo de Referencia C-6 en lugar del Ejemplo de Referencia C-10.

5 Ejemplo de Referencia E-13

(S)-3-(1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-1 (114 mg), ácido fenilborónico (39 mg), Pd(amphos)Cl₂ (19 mg), carbonato de sodio (68 mg), DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (87 mg).

15 Ejemplo de Referencia E-14

(S)-3-(1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-2 (100 mg), ácido o-tolilborónico (39 mg), Pd(amphos)Cl₂ (17 mg), carbonato de sodio (61 mg), DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (105 mg).

25 Ejemplo de Referencia E-15

(R)-3-(1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-13 usando el Ejemplo de Referencia D-3 en lugar del Ejemplo de Referencia D-1.

35 Ejemplo de Referencia E-16

(S)-3-(1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-14 usando ácido (4-fluorofenil)borónico en lugar de ácido o-tolilborónico.

45 Ejemplo de Referencia E-17

(S)-3-(1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-14 usando ácido (4-metoxifenil)borónico en lugar de ácido o-tolilborónico.

55 Ejemplo de Referencia E-18

(S)-3-(2-oxo-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-14 usando ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico en lugar de ácido o-tolilborónico.

65 Ejemplo de Referencia E-19

(S)-3-(1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-14 usando ácido (4-cianofenil)borónico en lugar de ácido o-tolilborónico.

Ejemplo de Referencia E-20

(S)-3-(2-oxo-1-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de

ES 3 016 010 T3

terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-14 usando ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico en lugar de ácido o-tolilborónico.

5

Ejemplo de Referencia E-21

(S)-3-(1-(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-1 usando 4'-yodo-[1,1'-bifenil]-4-ol en lugar de 4-yodo-1,1'-bifenilo.

Ejemplo de Referencia E-22

15

(S)-3-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-14 usando ácido 4-piridilborónico en lugar de ácido o-tolilborónico.

20

Ejemplo de Referencia E-23

(S)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

25

Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-2 (200 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (104 mg), Pd(amphos)Cl₂ (34 mg), carbonato de sodio (123 mg), DMF (2 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (212 mg).

30

Ejemplo de Referencia E-24

35

(R)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-23 usando el Ejemplo de Referencia D-3 en lugar del Ejemplo de Referencia D-2.

40

Ejemplo de Referencia E-25

(S)-3-(1-(3-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

45

Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-4 (61 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (31 mg), Pd(amphos)Cl₂ (10 mg), carbonato de sodio (36 mg), DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-35/65) para proporcionar el compuesto del título (55 mg).

50

Ejemplo de Referencia E-26

55

(S)-3-(1-(2-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-5 (135 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (113 mg), Pd(amphos)Cl₂ (22 mg), carbonato de sodio (80 mg), NMP (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (122 mg).

60

65

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia E-27

5 (S)-3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-6 (117 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (61 mg), Pd(amphos)Cl₂ (20 mg), carbonato de sodio (72 mg), DMF (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (95 mg).

15 Ejemplo de Referencia E-28

(S)-3-(1-(4'-hidroxi-3'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-2 (121 mg), 2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (98 mg), Pd(amphos)Cl₂ (21 mg), carbonato de sodio (75 mg), DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (71 mg).

Ejemplo de Referencia E-29

30 (S)-3-(1-(2'-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-2 (200 mg), 3-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (147 mg), Pd(amphos)Cl₂ (34 mg), carbonato de sodio (123 mg), DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-35/65) para proporcionar el compuesto del título (165 mg).

40

Ejemplo de Referencia E-30

45 (S)-3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-6 (353 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)borónico (198 mg), Pd(amphos)Cl₂ (60 mg), carbonato de sodio (216 mg), DMF (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-35/65) para proporcionar el compuesto del título (406 mg).

Ejemplo de Referencia K-19

55 (S)-3-(1-(4-cloro-3-(metoximetoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

60 A una mezcla del Ejemplo de Referencia D-5 (1,29 g) y THF (15 ml) se agregaron DIPEA (1,55 ml) y clorometil metil éter (0,34 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (1,33 g).

Ejemplo de Referencia E-31

65 (S)-3-(1-(3'-ciano-4'-hidroxi-2-(metoximetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)

il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia K-19 (500 mg), 2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzonitrilo (387 mg), Pd(amphos)Cl₂ (75 mg), carbonato de sodio (268 mg), DMF (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-40/60) para proporcionar el compuesto del título (332 mg).

Ejemplo de Referencia E-32

(S)-3-(1-(6-(3-ciano-4-hidroxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-31 usando el Ejemplo de Referencia D-6 en lugar del Ejemplo de Referencia K-19.

Ejemplo de Referencia K-20

(S)-3-(1-(4-cloro-2-(metoximetoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia K-19 usando el Ejemplo de Referencia D-4 en lugar del Ejemplo de Referencia D-5.

Ejemplo de Referencia E-33

(S)-3-(1-(3'-ciano-4'-hidroxi-3-(metoximetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-31 usando el Ejemplo de Referencia K-20 en lugar del Ejemplo de Referencia K-19.

Ejemplo de Referencia K-2

ácido (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico

A una mezcla del Ejemplo de Referencia E-8 (251 mg), metanol (0,5 ml), THF (0,5 ml) y agua (1 ml) se agregó hidróxido de litio monohidrato (103 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico (2 mol/L, 1,2 ml). Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (227 mg).

Ejemplo de Referencia E-34

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia K-2 (100 mg) y DMF (1 ml) se agregaron EDC-HCl (77 mg), HOBt-H₂O (61 mg), trietilamina (0,139 ml) y 4-aminotetrahidropirano (24 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-20/80) para proporcionar el compuesto del título (19 mg).

Ejemplo de Referencia E-35

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-34 usando clorhidrato de glicinato de metilo en lugar de 4-aminotetrahidropirano.

Ejemplo de Referencia E-36

ES 3 016 010 T3

(R)-3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Una mezcla del Ejemplo de Referencia D-7 (420 mg), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (236 mg), Pd(amphos)Cl₂ (72 mg), carbonato de sodio (257 mg), DMF (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-40/60) para proporcionar el compuesto del título (377 mg).

Ejemplo de Referencia E-37

- 15 (S)-3-(1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (200 mg), 2-bromonaftaleno (136 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,085 ml), yoduro de cobre (I) (150 mg), carbonato de potasio (218 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua. Después de agitar, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (250 mg).

20

25 Ejemplo de Referencia E-38

(S)-3-(1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (200 mg), 3-bromo-1,1'-bifenilo (153 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,085 ml), yoduro de cobre (I) (150 mg), carbonato de potasio (218 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (345 mg).

30

35

Ejemplo de Referencia E-39

(S)-3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia E-10 usando el Ejemplo de Referencia C-9 en lugar del Ejemplo de Referencia C-10.

40

Ejemplo de Referencia F-1

45

Clorhidrato de (S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-1 (138 mg) y cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (110 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 357 (M+H)⁺

50

Ejemplo de Referencia F-2

Clorhidrato de (R)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

55

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-2 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 357 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-3

60

Clorhidrato de (S)-1-Fenil-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-3 (360 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 2 ml) y metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (400 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 281 (M+H)⁺

65

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia F-4

Clorhidrato de 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-4 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-5

- 10 Clorhidrato de 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(azetidín-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-5 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3. MS (ESI_APCI, m/z): 343 (M+H)⁺

- 15 Ejemplo de Referencia F-6

Clorhidrato de (S)-4-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoato de metilo

- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-6 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 339 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-7

- 25 Clorhidrato de (S)-1-(4-Metoxifenil)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-7 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

- 30 Ejemplo de Referencia F-8

Clorhidrato de (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de metilo

- 35 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-8 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

Ejemplo de Referencia F-9

- 40 Clorhidrato de 1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-9 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

- 45 Ejemplo de Referencia F-10

Clorhidrato de (S)-4'-(6-metoxi-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

- 50 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-10 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

Ejemplo de Referencia F-11

- 55 Clorhidrato de 4'-(3-((3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-11 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

- 60 Ejemplo de Referencia F-12

Clorhidrato de (S)-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

- 65 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-12 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia F-13

Clorhidrato de (S)-1-(3-Metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-13 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-14

Clorhidrato de (S)-1-(2'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-14 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-15

Clorhidrato de (R)-1-(3-Metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-15 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 371 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-16

Clorhidrato de (S)-1-(4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-16 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 375 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-17

Clorhidrato de (S)-1-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-17 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 387 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-18

Clorhidrato de (S)-3-(Pirrolidin-3-il)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

35 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-18 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 425 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-19

Clorhidrato de (S)-4'-(2-Oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-19 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 382 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-20

Clorhidrato de (S)-3-(Pirrolidin-3-il)-1-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

45 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-20 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 441 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-21

Clorhidrato de (S)-1-(4'-Hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

50 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-21 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 373 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-22

60 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-22 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 373 (M+H)⁺

ES 3 016 010 T3

Clorhidrato de (S)-1-(4-(Piridin-4-il)fenil)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-22 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 358 (M+H)⁺

5

Ejemplo de Referencia F-23

Clorhidrato de (S)-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

10

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-23 (212 mg) y cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (205 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 415 (M+H)⁺

15

Ejemplo de Referencia F-24

Clorhidrato de (R)-3'-metil-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

20

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-1 usando el Ejemplo de Referencia E-24 en lugar del Ejemplo de Referencia E-1. MS (ESI_APCI, m/z): 429 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia F-25

25

Clorhidrato de (S)-3'-hidroxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

30

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-25 (55 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (59 mg).

Ejemplo de Referencia F-26

35

Clorhidrato de (S)-2'-hidroxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

40

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-26 (122 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (147 mg).

40

Ejemplo de Referencia F-27

Clorhidrato de (S)-4-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

45

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-27 (95 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (126 mg).

Ejemplo de Referencia F-28

50

Clorhidrato de (S)-4-hidroxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

55

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-28 (71 mg) y cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (67 mg).

Ejemplo de Referencia F-29

60

Clorhidrato de (S)-2-hidroxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

65

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-29 (165 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (147 mg).

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia F-30

Clorhidrato de (S)-3-metil-4-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

5 Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-30 (406 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 3 ml) y metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (308 mg).

10 Ejemplo de Referencia F-31

Clorhidrato de (S)-2',4-Dihidroxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

15 Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-31 (332 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 3 ml) y metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (384 mg).

20 Ejemplo de Referencia F-32

Clorhidrato de (S)-2-Hidroxi-5-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzonitrilo

25 Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-32 (472 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 2 ml) y metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (349 mg).

Ejemplo de Referencia F-33

30 Clorhidrato de (S)-3',4-Dihidroxi-4'-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

35 Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-33 (77 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (73 mg).

Ejemplo de Referencia F-34

40 Clorhidrato de (S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamida

45 Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-34 (19 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (18 mg).

Ejemplo de Referencia F-35

50 Clorhidrato de (S)-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carbonil)glicinato de metilo

Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-35 (91 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 1 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (79 mg).

55 Ejemplo de Referencia F-36

Clorhidrato de (R)-4-(5-(2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

60 Una mezcla del Ejemplo de Referencia E-36 (377 mg), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 2 ml) y metanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (418 mg).

Ejemplo de Referencia F-37

65 Clorhidrato de (S)-1-(Naftalen-2-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

ES 3 016 010 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-37 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

Ejemplo de Referencia F-38

Clorhidrato de (S)-1-([1,1'-Bifenil]-3-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-38 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

Ejemplo de Referencia F-39

Clorhidrato de (S)-4'-(6-metil-2-oxo-3-(pirrolidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia F-3 usando el Ejemplo de Referencia E-39 en lugar del Ejemplo de Referencia E-3.

Ejemplo de Referencia G-1

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-1 (30 mg), 2-formilisonicotinato de metilo (25 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (65 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-45/55) para proporcionar el compuesto del título (26 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 506 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-2

(S)-6-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)nicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-1 usando 6-formilnicotinato de metilo en lugar de 2-formilisonicotinato de metilo. MS (ESI_APCI, m/z): 506 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-3

(S)-2-((3-(1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-1 usando el Ejemplo de Referencia F-7 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1. MS (ESI_APCI, m/z): 460 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-4

(S)-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-1 usando el Ejemplo de Referencia F-3 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1. MS (ESI_APCI, m/z): 430 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia J-1

1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (5,00 g), terc-butanol (37,7 ml), piridina (16,0 ml) y TsCl (15,11 g) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se agregaron agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,24 g).

Ejemplo de Referencia J-2

2-formil-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia J-1 (5,82 g), DMF (7,43 ml) y THF (60 ml) se agregó lentamente por goteo LDA (1,0 mol/L, solución de THF/n-hexano, 48 ml) a -70 °C o menos en un baño de hielo seco/acetona. La mezcla de

ES 3 016 010 T3

reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó lentamente por goteo LDA (1,0 mol/L, solución de THF/n-hexano, 16 ml) y DMF (1 ml) a -70 °C o menos en un baño de hielo seco/acetona nuevamente. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,72 g).

Ejemplo de Referencia G-6

2-((4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-9 (67 mg), THF (1 ml) y trietilamina (0,112 ml) se agregaron el Ejemplo de Referencia J-2 (41 mg) y NaBH(OAc)₃ (68 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (73 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 579 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-7

(S)-2-((3-(6-metoxi-1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-6 usando el Ejemplo de Referencia F-10 en lugar del Ejemplo de Referencia F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 639 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-8

2-(((3R,4R)-3-fluoro-4-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-6 usando el Ejemplo de Referencia F-11 en lugar del Ejemplo de Referencia F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 627 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-9

(S)-2-((3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-6 usando el Ejemplo de Referencia F-12 en lugar del Ejemplo de Referencia F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 677 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-14

(S)-2-((3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-1 usando el Ejemplo de Referencia F-23 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1. MS (ESI_APCI, m/z): 564 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-16

(S)-2-((3-(1-(2-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-26 (200 mg), 2-formilisonicotinato de metilo (141 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (363 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/80/200) para proporcionar el compuesto del título (207 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 580 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-17

ES 3 016 010 T3

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-16 usando el Ejemplo de Referencia F-27 en lugar del Ejemplo de Referencia F-26. MS (ESI_APCI, m/z): 565 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-18

10 (S)-2-((3-(1-(3-hidroxi-4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

15 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-25 (502 mg), Ejemplo de Referencia J-2 (339 mg) y diclorometano (3 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (912 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el compuesto del título (450 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 625 (M+H)⁺

20 Ejemplo de Referencia G-19

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

25 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-30 (308 mg), Ejemplo de Referencia J-2 (221 mg) y diclorometano (3 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (561 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (3 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (558 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 624 (M+H)⁺

30 Ejemplo de Referencia G-20

35 (S)-2-((3-(1-(3'-ciano-2,4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

40 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-31 (150 mg), 2-formilisonicotinato de metilo (110 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (283 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/50/50) para proporcionar el compuesto del título (188 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 563 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-21

45 (S)-2-((3-(1-(6-(3-ciano-4-hidroxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

50 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-32 (200 mg), 2-formilisonicotinato de metilo (152 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (390 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/50/50) para proporcionar el compuesto del título (495 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 548 (M+H)⁺

55 Ejemplo de Referencia G-22

(S)-2-((3-(1-(3'-ciano-3,4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotinato de metilo

60 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-33 (63 mg), 2-formilisonicotinato de metilo (46 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (119 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/50/50) para proporcionar el compuesto del título (77 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 563 (M+H)⁺

65

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia G-23

(S)-1-metil-2-((3-(1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-6 usando el Ejemplo de Referencia F-37 en lugar del Ejemplo de Referencia F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-24

10 (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-6 usando el Ejemplo de Referencia F-38 en lugar del Ejemplo de Referencia F-9. MS (ESI_APCI, m/z): 551 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia H-1

20 Clorhidrato de (S)-3-(Pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Una mezcla del Ejemplo de Referencia C-1 (3,00 g), cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de 1,4-dioxano, 10 ml) y metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,80 g).

Ejemplo de Referencia I-1

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

30 Una mezcla del Ejemplo de Referencia H-1 (2,68 g), Ejemplo de Referencia J-2 (3,05 g), THF (30 ml) y trietilamina (4,67 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó NaBH(OAc)₃ (3,55 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron acetato de etilo y agua. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=95/5/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el compuesto del título (3,52 g).

Ejemplo de Referencia G-25

(S)-2-((3-(1-(4-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

45 Una mezcla del Ejemplo de Referencia I-1 (100 mg), 4-bromo-N,N-dimetilanilina (55 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,032 ml), yoduro de cobre (I) (57 mg), carbonato de potasio (83 mg) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-20/80) para proporcionar el compuesto del título (77 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 518 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-26

55 (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-yodo-4-fenoxibenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 567 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-27

(S)-2-((3-(1-(4-benzilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

65 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bencil-4-yodobenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 565 (M+H)⁺

ES 3 016 010 T3

Ejemplo de Referencia G-28

5 (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(p-tolil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-yodo-4-metilbenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 489 (M+H)⁺

10 Ejemplo de Referencia G-29

(S)-2-((3-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-cloro-4-yodobenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 509 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-30

20 (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-(metiltio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 4-yodotioanisol en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 521 (M+H)⁺

25

Ejemplo de Referencia G-31

30 (S)-2-((3-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bromo-4-(etilsulfonil)benceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 567 (M+H)⁺

35

Ejemplo de Referencia G-32

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 559 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-33

45 (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 543 (M+H)⁺

50 Ejemplo de Referencia G-34

(S)-2-((3-(1-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

55 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 4-bromobenzonitrilo en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 500 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-35

60 (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bromo-4-nitrobenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 520 (M+H)⁺

65

Ejemplo de Referencia G-36

ES 3 016 010 T3

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 3-bromoquinolina en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 526 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-37

10 (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 4-(4-yodofenil)morfolina en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina.

15 Ejemplo de Referencia G-38

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

20 A una mezcla del Ejemplo de Referencia I-1 (100 mg), 4-fenilciclohexan-1-ol (44 mg), trifenilfosfina (99 mg) y THF (3 ml) se agregó lentamente DEAD (40% en tolueno, 0,171 ml) bajo enfriamiento con hielo con agitación. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (59 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 557 (M+H)⁺

25 Ejemplo de Referencia G-39

30 (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-vinilfenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bromo-4-vinilbenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 501 (M+H)⁺

35 Ejemplo de Referencia G-40

(S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(tiofen-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 3-bromotiofeno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 481 (M+H)⁺

45 Ejemplo de Referencia G-41

(S)-2-((3-(1-benzil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-38 usando alcohol bencílico en lugar de 4-fenilciclohexan-1-ol. MS (ESI_APCI, m/z): 489 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-42

55 (S)-2-((3-(1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 1-bromo-4-ciclopropilbenceno en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 515 (M+H)⁺

60 Ejemplo de Referencia G-43

(S)-2-((3-(1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

65 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo de Referencia G-25 usando 4-bromofenol en lugar de 4-bromo-N,N-dimetilanilina. MS (ESI_APCI, m/z): 491 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-44

5 (S)-1-metil-2-((3-(1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

10 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-29 (50 mg), ácido 4-(metilsulfonilamino)fenilborónico (25 mg), Pd(amphos)Cl₂ (6,8 mg), carbonato de sodio (25 mg), DMF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el compuesto del título (37 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 644 (M+H)⁺

15 Ejemplo de Referencia G-45

(S)-2-((3-(1-(4'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

20 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-39 (72 mg) y THF (3 ml) se agregaron trietilamina (0,065 ml) y Ejemplo de Referencia J-2 (36 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó NaBH(OAc)₃ (98 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (65 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 623 (M+H)⁺

Ejemplo de Referencia G-46

30 (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

35 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-34 (18 mg), trietilamina (0,024 ml) y THF (1,0 ml) se agregaron el Ejemplo de Referencia J-2 (8,7 mg) y NaBH(OAc)₃ (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó metanol, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (20 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 678 (M+H)⁺

40 Ejemplo de Referencia G-47

(S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

45 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-35 (79 mg), trietilamina (0,11 ml) y THF (1,0 ml) se agregaron el Ejemplo de Referencia J-2 (40 mg) y NaBH(OAc)₃ (67 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó metanol, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-20/80) para proporcionar el compuesto del título (92 mg).

50 Ejemplo de Referencia K-1

(S)-4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoil)glicinato de metilo

55 Una mezcla del Ejemplo 21 (50 mg), clorhidrato de glicinato de metilo (15 mg), EDC-HCl (31 mg), HOBt-H₂O (22 mg), trietilamina (0,119 ml) y DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se agregaron agua, acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el compuesto del título (7 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 501 (M+H)⁺

65 Ejemplo de Referencia K-3

(5-bromopiridin-2-carbonil)glicinato de metilo

ES 3 016 010 T3

5 Una mezcla de ácido 5-bromopicolínico (300 mg), clorhidrato de glicinato de metilo (224 mg), EDC-HCl (427 mg), HOBT-H₂O (341 mg), trietilamina (1,03 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se agregaron agua y acetato de etilo, y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=90/10-50/50) para proporcionar el compuesto del título (247 mg).

10 Ejemplo de Referencia K-4

(S)-2-((3-(1-(6-((2-metoxi-2-oxoetil)carbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butilo

15 Una mezcla del Ejemplo de Referencia I-1 (100 mg), Ejemplo de Referencia K-3 (75 mg), N,N'-dimetiletilendiamina (0,032 ml), yoduro de cobre (I) (57 mg), carbonato de potasio (83 mg) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (25 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 591 (M+H)⁺

20

Las estructuras químicas de algunos Ejemplos de Referencia se muestran en la siguiente tabla.

[Tabla 1]

Ref. No.	Estructura	Ref. No.	Estructura
C-1		C-6	
C-2		C-7	
C-3		C-8	
C-4		C-9	
C-5		C-10	

Ejemplo G-5

- 5 (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-5-carboxilato de metilo

10 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-8 (105 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (51 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (197 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (128 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 509 (M+H)⁺

15 Ejemplo G-10

(S)-3'-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo G-5 usando el Ejemplo de Referencia F-25 en lugar del Ejemplo de Referencia F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Ejemplo G-11

ES 3 016 010 T3

(S)-2'-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo G-5 usando el Ejemplo de Referencia F-26 en lugar del Ejemplo de Referencia F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Ejemplo G-12

10 (S)-4-(5-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo G-5 usando el Ejemplo de Referencia F-27 en lugar del Ejemplo de Referencia F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 510 (M+H)⁺

15 Ejemplo G-13

(S)-4-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo G-5 usando el Ejemplo de Referencia F-28 en lugar del Ejemplo de Referencia F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Ejemplo G-15

25 (S)-2'-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo G-5 usando el Ejemplo de Referencia F-29 en lugar del Ejemplo de Referencia F-8. MS (ESI_APCI, m/z): 525 (M+H)⁺

Ejemplo G-48

35 (S)-4'-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-23 (100 mg), 3-metil-2-piridina carboxialdehído (54 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (282 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (80 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 520 (M+H)⁺

40 Ejemplo K-5

45 (S)-3-(1-((5-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

50 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-21 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (139 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (415 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (286 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 545 (M+H)⁺

55 Ejemplo K-6

60 (S)-2-((3-(1-(4'-Hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbonitrilo

Una mezcla del Ejemplo K-5 (286 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (61 mg), cianuro de zinc (123 mg) y NMP (3 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el

65

ES 3 016 010 T3

compuesto del título (185 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 492 (M+H)⁺

Ejemplo K-7

5 (S)-4'-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

10 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-23 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (168 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (376 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (218 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 587 (M+H)⁺

15 Ejemplo K-8

(S)-4'-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

20 Una mezcla del Ejemplo K-7 (218mg), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (43 mg), cianuro de zinc (87 mg) y NMP (3 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (319 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 534 (M+H)⁺

Ejemplo K-9

30 (S)-4'-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

35 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-26 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (162 mg) y diclorometano (3 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (363 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/80/20) para proporcionar el compuesto del título (297 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 603 (M+H)⁺

40 Ejemplo K-10

(S)-4'-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

45 Una mezcla del Ejemplo K-9 (297 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (57 mg), cianuro de zinc (116 mg) y NMP (3 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/80/20) para proporcionar el compuesto del título (178 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 550 (M+H)⁺

Ejemplo K-11

55 (S)-4-(5-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

60 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-27 (200 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (167 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (375 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (214 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 588 (M+H)⁺

65 Ejemplo K-12

ES 3 016 010 T3

(S)-4-(5-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo K-11 (214 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (42 mg), cianuro de zinc (86 mg) y NMP (3 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua. Después de agitar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (244 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 535 (M+H)⁺

Ejemplo K-13

(S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo K-11 usando el Ejemplo de Referencia F-1 en lugar del Ejemplo de Referencia F-27. MS (ESI_APCI, m/z): 529 (M+H)⁺

Ejemplo K-14

(S)-2-((3-(1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo K-12 usando el Ejemplo K-13 en lugar del Ejemplo K-11. MS (ESI_APCI, m/z): 476 (M+H)⁺

Ejemplo K-15

(S)-3-(1-((5-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo K-11 usando el Ejemplo de Referencia F-3 en lugar del Ejemplo de Referencia F-27. MS (ESI_APCI, m/z): 453 (M+H)⁺

Ejemplo K-16

(S)-1-Metil-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carbonitrilo

Una mezcla del Ejemplo K-15 (103 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (26 mg), cianuro de zinc (53 mg) y DMF (1 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (75 mg). MS (ESI_APCI, m/z): 400 (M+H)⁺

Ejemplo K-17

(R)-4-(5-(3-(1-((5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo K-11 usando el Ejemplo de Referencia F-36 en lugar del Ejemplo de Referencia F-27. MS (ESI_APCI, m/z): 588 (M+H)⁺

Ejemplo K-18

(R)-4-(5-(3-(1-((5-ciano-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo K-16 usando el Ejemplo K-17 en lugar del Ejemplo K-15. MS (ESI_APCI, m/z): 535 (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos 22, 66, 68 y 71 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

(S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

ES 3 016 010 T3

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-1 (20 mg), 3-metil-2-piridina carboxialdehído (8,0 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (65 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-50/50) para proporcionar el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 2

(S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-1 (20 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (7,2 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (65 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100), y a continuación se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (11 mg).

Ejemplo 3

(R)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-2 (20 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (11 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (65 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (10 mg).

Ejemplo 4

(S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 2 usando 2-piridina carboxialdehído en lugar de 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído.

Ejemplo 5

(S)-3-(1-((1H-Imidazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1H-imidazol-4-carbaldehído en lugar de 3-metil-2-piridina carboxialdehído.

Ejemplo 6

Clorhidrato de (S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-1 (30 mg), 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (17 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (81 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10). Al producto obtenido se agregó cloruro de hidrógeno (1 mol/L, solución de etanol, 0,2 ml), y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (37 mg).

Ejemplo 7

(S)-3-(1-((1H-Imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 1H-imidazol-2-carbaldehído en lugar de 3-metil-2-piridina carboxialdehído.

Ejemplo 8

(S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((3-hidroxipiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

ES 3 016 010 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 3-hidroxipiridina-2-carboxialdehído en lugar de 3-metil-2-piridina carboxialdehído.

Ejemplo 9

(S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando 5-hidroxipiridina-2-carboxialdehído en lugar de 3-metil-2-piridina carboxialdehído.

Ejemplo 10

(S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((4-hidroxipiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-1 (30 mg), 4-hidroxipiridina-2-carboxialdehído (19 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (65 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (14 mg).

Ejemplo 11

Clorhidrato de (S)-3-(1-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-fenil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-3 (100 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (70 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (268 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100), y a continuación se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70). Al producto obtenido se agregó cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de acetato de etilo, 2 ml), y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (59 mg).

Ejemplo 12

1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-4 (237 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (128 mg) y diclorometano (3 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (495 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se agitó. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-20/80), y a continuación se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (144 mg).

Ejemplo 13

1-([1,1'-Bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)azetidín-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-5 (105 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (61 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (354 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70). Al producto obtenido se agregaron cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de acetato de etilo) y metanol, y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=80/20-30/70) para proporcionar el compuesto del título (2,8 mg).

Ejemplo 14

(S)-1-(4'-Hidroxil-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Ejemplo de Referencia F-21 en lugar del Ejemplo de Referencia F-2.

Ejemplo 15

(S)-4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo de Referencia F-6 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1.

Ejemplo 16

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

A una mezcla del Ejemplo de Referencia G-1 (26 mg), metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (2 mol/L). La mezcla se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg).

Ejemplo 17

Ácido (S)-6-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)nicotínico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 16 usando el Ejemplo de Referencia G-2 en lugar del Ejemplo de Referencia G-1.

Ejemplo 18

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 16 usando el Ejemplo de Referencia G-3 en lugar del Ejemplo de Referencia G-1.

Ejemplo 19

Ácido (S)-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 16 usando el Ejemplo de Referencia G-4 en lugar del Ejemplo de Referencia G-1.

Ejemplo 20

Ácido (S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico

A una mezcla del Ejemplo G-5 (118 mg), metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (2 mol/L), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado se recogió por filtración, y el sólido obtenido se secó para proporcionar el compuesto del título (44 mg).

Ejemplo 21

Clorhidrato del ácido (S)-4-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoico

A una mezcla del Ejemplo 15 (257 mg), metanol (1 ml) y THF (1 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico (2 mol/L, 5 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron diclorometano y sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron diclorometano y cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de acetato de etilo, 1 ml), y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

Ejemplo 22 (ejemplo de referencia)

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(naftalen-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

ES 3 016 010 T3

5 A una mezcla del Ejemplo de Referencia G-23 (154 mg), acetato de etilo (1 ml) y metanol (0,5 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de acetato de etilo, 2 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (107 mg).

Ejemplo 23

10 Ácido 2-((4-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

15 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-6 (73 mg), diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (39 mg).

Ejemplo 24

20 Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

25 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-7 (145 mg), agua (0,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,024 ml) se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron metanol (0,5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (95 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (85 mg).

Ejemplo 25

30 Ácido 2-(((3R,4R)-3-(1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 24 usando el Ejemplo de Referencia G-8 en lugar del Ejemplo de Referencia G-7.

Ejemplo 26

40 Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 24 usando el Ejemplo de Referencia G-9 en lugar del Ejemplo de Referencia G-7.

Ejemplo 27

45 Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

50 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-45 (65 mg), metanol (0,2 ml), agua (1 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,04 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó hidróxido de litio monohidrato (100 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (27 mg).

Ejemplo 28

(S)-3-(1-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

60 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Ejemplo de Referencia F-13 en lugar del Ejemplo de Referencia F-2.

Ejemplo 29

65 (S)-3-(1-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

ES 3 016 010 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Ejemplo de Referencia F-14 en lugar del Ejemplo de Referencia F-2.

5 Ejemplo 30

(R)-3-(1-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Ejemplo de Referencia F-15 en lugar del Ejemplo de Referencia F-2.

Ejemplo 31

15 (S)-1-(4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo de Referencia F-16 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1.

20

Ejemplo 32

(S)-1-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

25

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo de Referencia F-17 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1.

Ejemplo 33

30

(S)-3-(1-((3-Metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo de Referencia F-18 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1.

35

Ejemplo 34

(S)-4'-(3-(1-((3-Metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo

40

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo de Referencia F-19 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1.

45 Ejemplo 35

(S)-3-(1-((3-Metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

50 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando el Ejemplo de Referencia F-20 en lugar del Ejemplo de Referencia F-1.

Ejemplo 36

55 Clorhidrato de (S)-3-(1-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-22 (43 mg), 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (22 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (127 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetronitrilo=80/20-30/70). Al producto obtenido se agregaron cloruro de hidrógeno (4 mol/L, solución de acetato de etilo) y metanol, y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

65

Ejemplo 37

ES 3 016 010 T3

(S)-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Ejemplo de Referencia F-23 en lugar del Ejemplo de Referencia F-2.

Ejemplo 38

10 (R)-3'-metil-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 usando el Ejemplo de Referencia F-24 en lugar del Ejemplo de Referencia F-2.

15 Ejemplo 39

20 Ácido (S)-3'-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo G-10 (20 mg), metanol (0,5 ml), THF (0,5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico (2 mol/L, 2,5 ml), y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó metanol, y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg).

Ejemplo 40

30 Ácido (S)-2'-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 39 usando el Ejemplo G-11 en lugar del Ejemplo G-10.

35 Ejemplo 41

40 Ácido (S)-4-(5-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piridin-2-il)benzoico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 39 usando el Ejemplo G-12 en lugar del Ejemplo G-10.

Ejemplo 42

45 Ácido (S)-4-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 16 usando el Ejemplo G-13 en lugar del Ejemplo de Referencia G-1.

Ejemplo 43

55 Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 16 usando el Ejemplo de Referencia G-14 en lugar del Ejemplo de Referencia G-1.

60 Ejemplo 44

Ácido (S)-2-hidroxi-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

65 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 16 usando el Ejemplo G-15 en lugar del Ejemplo de Referencia G-1.

Ejemplo 45

5 Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

10 A una mezcla del Ejemplo de Referencia G-16 (207 mg), metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (109 mg).

Ejemplo 46

15 Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(4-carboxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

20 A una mezcla del Ejemplo de Referencia G-17 (455 mg), metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico (2 mol/L), y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (280 mg).

Ejemplo 47

25 Ácido (S)-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

30 A una mezcla del Ejemplo 37 (48 mg), metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico (2 mol/L, 2,5 ml), y la mezcla se agitó. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó metanol, y la mezcla se agitó. El material insoluble se eliminó a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (17 mg).

Ejemplo 48

35 Ácido (R)-3'-metil-4'-(3-(1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 47 usando el Ejemplo 38 en lugar del Ejemplo 37.

Ejemplo 49

45 Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

50 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-18 (450 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó descansar a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua fría y se secó. Una parte del producto obtenido (26 mg, de 222 mg) se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (15 mg).

Ejemplo 50

55 Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(4-carboxi-2-metilfenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

60 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-19 (413 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). El material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=90/10-70/30-10/90) para proporcionar el compuesto del título (224 mg).

Ejemplo 51

ES 3 016 010 T3

Ácido (S)-2-((3-(1-(3'-carboxi-2,4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

5 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-20 (188 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) bajo enfriamiento con hielo con agitación. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). El precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 52

15 Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(3-carboxi-4-hidroxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 51 usando el Ejemplo de Referencia G-21 en lugar del Ejemplo de Referencia G-20.

20 Ejemplo 53

Ácido (S)-2-((3-(1-(3'-carboxi-3,4'-dihidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)isonicotínico

25 Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-22 (77 mg), agua (0,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) se sometió a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 4 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (3 mg).

30 Ejemplo 54

35 Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-24 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

40 Ejemplo 55

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-25 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 56

50 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenoxifenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-26 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

55 Ejemplo 57

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-bencilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

60 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-27 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 58

65 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(p-tolil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

ES 3 016 010 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-28 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

5 Ejemplo 59

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-29 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 60

15 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-(metiltio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-30 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

20

Ejemplo 61

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-(etilsulfonil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

25

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-31 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 62

30

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-32 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

35

Ejemplo 63

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

40

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-33 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

45 Ejemplo 64

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

50 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-34 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 65

55 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-nitrofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-35 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

60

Ejemplo 66 (ejemplo de referencia)

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

65

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia

ES 3 016 010 T3

G-36 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 67

5 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-37 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

10

Ejemplo 68 (ejemplo de referencia)

15 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-fenilciclohexil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-38 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

20

Ejemplo 69

20 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-vinilfenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-39 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

25

Ejemplo 70

30 Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(tiofen-3-il)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-40 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

35

Ejemplo 71 (ejemplo de referencia)

Ácido (S)-2-((3-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-41 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

40

Ejemplo 72

45 Ácido (S)-2-((3-(1-(4-ciclopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-42 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

50

Ejemplo 73

Ácido (S)-2-((3-(1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

55

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-43 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 74

60

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-44 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

65

Ejemplo 75

(S)-(4-(3-(1-((3-Metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)benzoil)glicina

- 5 A una mezcla del Ejemplo de Referencia K-1 (7,7 mg), metanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetoneitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg).

10 Ejemplo 76

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

- 15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 usando el Ejemplo de Referencia G-46 en lugar del Ejemplo de Referencia G-6.

Ejemplo 77

- 20 Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-5-((carboximetil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

- Una mezcla del Ejemplo de Referencia G-47 (92 mg), metanol (0,5 ml), agua (0,5 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,022 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A la mezcla se agregó hidróxido de litio monohidrato (70 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetoneitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (33 mg).

30 Ejemplo 78

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-((carboximetil)carbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

- 35 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 77 usando el Ejemplo de Referencia K-4 en lugar del Ejemplo de Referencia G-47.

Ejemplo 79

- 40 (S)-3-(1-((5-Bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-22 (285 mg), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (250 mg) y diclorometano (2 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (561 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (2 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=80/20-0/100) para proporcionar el compuesto del título (363 mg).

Ejemplo 80

- 50 (S)-1-Metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carbonitrilo

- Una mezcla del Ejemplo 79 (351 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (77 mg), cianuro de zinc (155 mg) y NMP (3 ml) se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el compuesto del título (68 mg).

60 Ejemplo 81

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

- 65 Una mezcla del Ejemplo 80 (190 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de

microondas durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L) bajo enfriamiento con hielo hasta que se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (25 mg).

5

Ejemplo 82

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

10

Una mezcla del Ejemplo K-6 (150 mg) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). La mezcla se diluyó con DMSO, y a continuación se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (83 mg).

15

Ejemplo 83

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

20

Una mezcla del Ejemplo K-8 (199 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). La mezcla se diluyó con DMSO, y a continuación se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (101 mg).

25

Ejemplo 84

Ácido (S)-2-((3-(1-(4'-carboxi-2-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

30

Una mezcla del Ejemplo K-10 (178 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L), y a continuación se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70). Una parte del producto obtenido (16 mg, de 107 mg) se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (8 mg).

35

Ejemplo 85

Ácido (S)-2-((3-(1-(6-(4-carboxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

40

Una mezcla del Ejemplo K-12 (195mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). La mezcla se diluyó con DMSO. El material insoluble se eliminó a través de Celite. El filtrado se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

45

Ejemplo 86

Ácido (S)-2-((3-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

50

Una mezcla del Ejemplo K-14 (58 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L), y a continuación se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó DMSO. El material insoluble se eliminó a través de Celite. El filtrado se purificó por cromatografía en columna ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=90/10-30/70) para proporcionar el compuesto del título (2,2 mg).

55

Ejemplo 87

Ácido (S)-1-metil-2-((3-(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1H-imidazol-5-carboxílico

60

Una mezcla del Ejemplo K-16 (75mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). La mezcla se diluyó con DMSO, y a continuación se purificó por cromatografía en columna

65

ES 3 016 010 T3

ODS (eluyente: agua/acetonitrilo=98/2-30/70) para proporcionar el compuesto del título (48 mg).

Ejemplo 88

- 5 Ácido (R)-2-((3-(1-(6-(4-carboxifenil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)pirrolidin-1-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico

10 Una mezcla del Ejemplo K-18 (207 mg) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se agitó a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L). El precipitado se recogió por filtración, y el sólido obtenido se secó para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

Ejemplo 89

- 15 (S)-1-(4'-Hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

20 A una mezcla del Ejemplo de Referencia F-21 (35 mg), 3-metil-2-piridina carboxialdehído (18 mg) y diclorometano (1 ml) se agregó NaBH(OAc)₃ (94 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol=80/20/0-0/100/0-0/90/10) para proporcionar el compuesto del título (32 mg).

Ejemplo 90

(S)-3-(1-((3-Metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 89 usando el Ejemplo de Referencia F-22 en lugar del Ejemplo de Referencia F-21.

Ejemplo 91

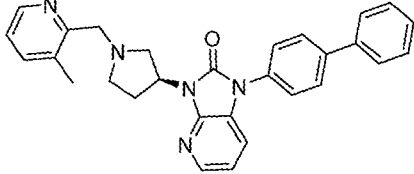
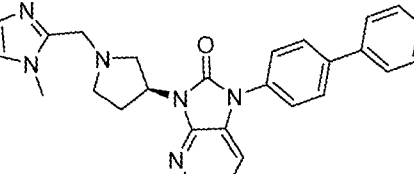
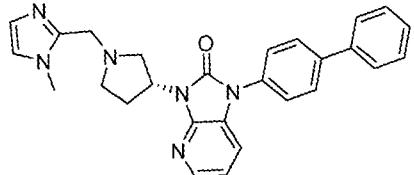
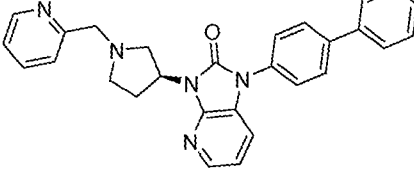
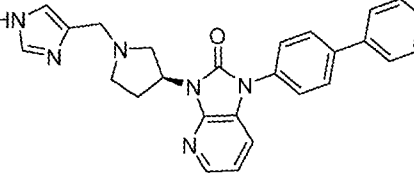
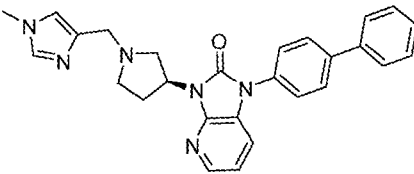
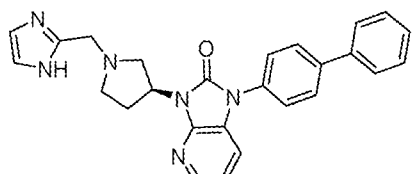
- 35 Ácido (S)-4'-(3-(1-((3-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

40 A una mezcla del Ejemplo G-48 (72 mg), metanol (1 ml) y THF (1 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 mol/L, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico (2 mol/L, 5 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, y el sólido obtenido se secó para proporcionar el compuesto del título (37 mg).

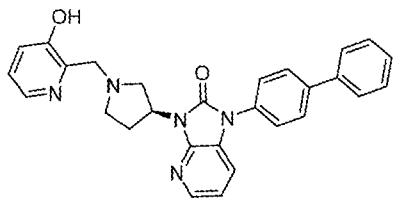
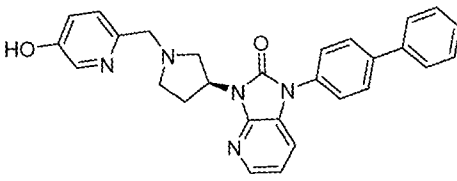
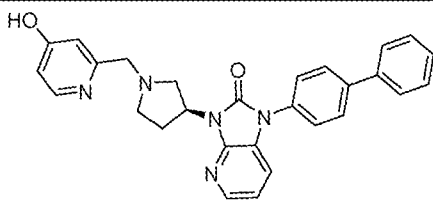
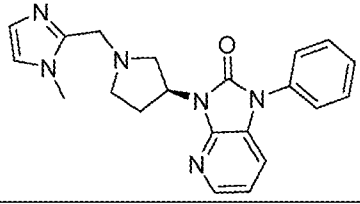
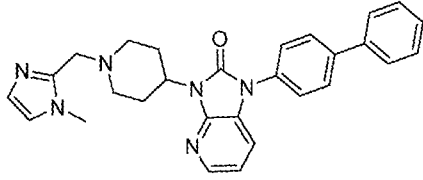
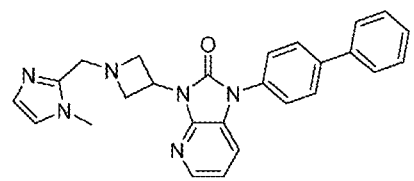
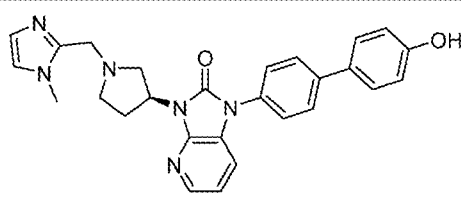
Las siguientes tablas muestran la estructura química, las propiedades físicas y la actividad inhibitoria de PHD2 (véase Ejemplo de Ensayo 1) de los Ejemplos.

45

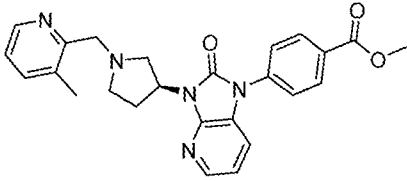
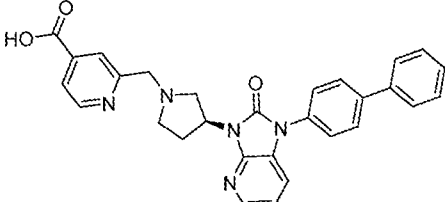
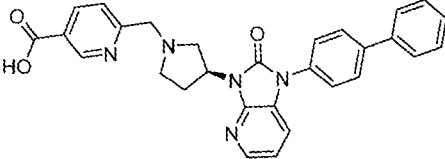
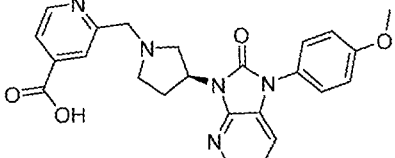
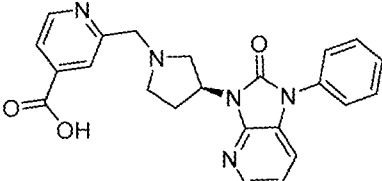
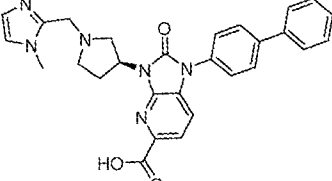
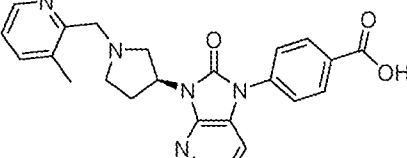
[Tabla 2]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
1		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.30-2.48 (4H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.10-3.13 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 5.25-5.38 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.54 (4H, m), 7.56-7.66 (4H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.42 (1H, m)	8.43
2		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.25-2.41 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.89-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.21-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.36-7.52 (3H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.79
3		¹ H-NMR(CDCI ₃) δ ppm: 2.23-2.40 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.89-3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-3.89 (2H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.56-7.64 (4H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	3.90
4		MS(ESI,APCI, m/z) : 448(M+H) ⁺	3.45
5		MS(ESI,APCI, m/z) : 437(M+H) ⁺	2.98
6		MS(ESI,APCI, m/z) : 451(M+H) ⁺	*34%
7		MS(ESI,APCI, m/z) : 437(M+H) ⁺	15.64

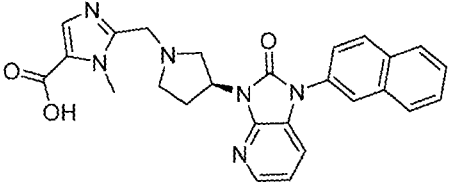
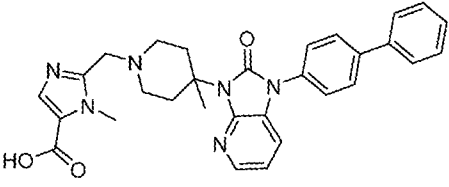
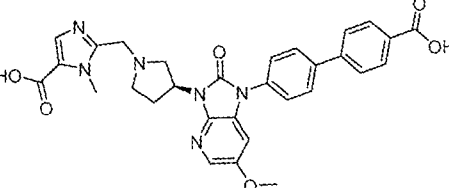
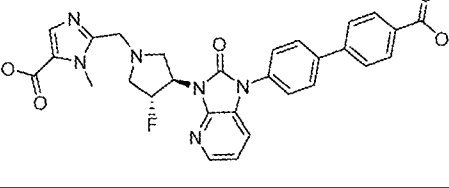
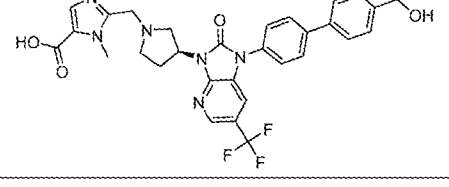
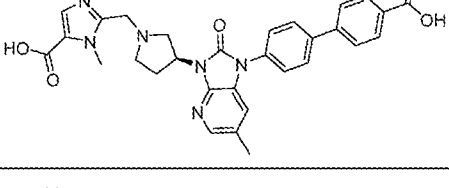
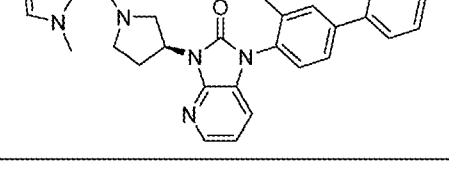
[Tabla 3]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
8		¹ H-NMR(DMSO) δ ppm: 2.25-2.36 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.86-4.10 (2H, m), 5.15-5.26 (1H, m), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	*29%
9		¹ H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 2.80-3.05 (4H, m), 3.69 (2H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.77 (1H, brs)	8.03
10		¹ H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 2.20-2.31 (1H, m), 2.43-2.54 (1H, m), 2.83-3.09 (4H, m), 3.51-3.70 (2H, m), 5.08-5.23 (1H, m), 5.90-6.14 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.38-7.59 (5H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 11.23 (1H, brs)	5.49
11		MS(ESI/APCI, m/z) : 375(M+H) ⁺	85.38
12		¹ H-NMR(CDCl3) δ ppm: 1.80-1.88 (2H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.50-4.61 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=1.2Hz), 6.93 (1H, d, J=1.2Hz), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.57-7.65 (4H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	4.95
13		¹ H-NMR(CDCl3) δ ppm: 3.98 (3H, s), 4.46-4.56 (2H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 4.98-5.07 (2H, m), 5.57-5.70 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.56-7.65 (4H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.12
14		¹ H-NMR(CDCl3) δ ppm: 2.24-2.39 (1H, m), 2.47-2.61 (1H, m), 2.93-3.11 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.80-3.97 (2H, m), 5.14-5.26 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.36

[Tabla 4]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
15		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.57 (1H, m), 2.98-3.10 (3H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.82-3.98 (5H, m), 5.24-5.35 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.06-7.11 (1H, m, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37-8.40 (1H, m)	64.50
16		MS(ESI_APCI, m/z) : 492(M+H) ⁺	0.14
17		MS(ESI_APCI, m/z) : 492(M+H) ⁺	0.52
18		MS(ESI_APCI, m/z) : 446(M+H) ⁺	1.95
19		MS(ESI_APCI, m/z) : 416(M+H) ⁺	6.34
20		MS(ESI_APCI, m/z) : 495(M+H) ⁺	6.71
21		MS(ESI_APCI, m/z) : 430(M+H) ⁺	*39%

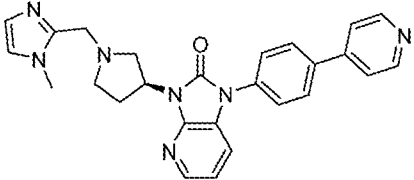
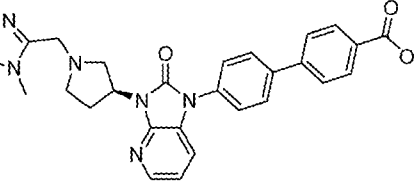
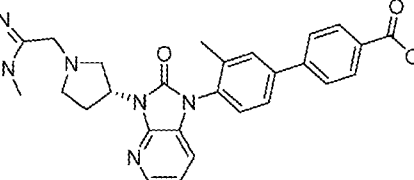
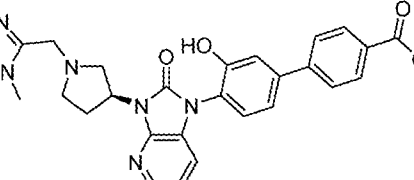
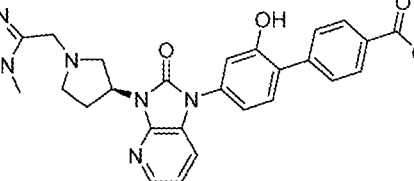
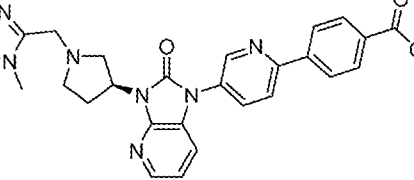
[Tabla 5]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
22		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.29 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08-8.16 (3H, m), 12.79 (1H, brs)	0.30
23		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.56 (3H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.55 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.72 (1H, brs)	5.50
24		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.77-3.83 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.99-5.09 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86-7.96 (4H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 12.34-13.27 (2H, m)	0.11
25		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.82-2.90 (1H, m), 2.94-3.26 (3H, m), 3.85 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.99-5.15 (1H, m), 5.67-5.86 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 8.04-8.11 (3H, m), 12.50-13.28 (2H, m)	0.11
26		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.32 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.81-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.18 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 12.41-13.27 (2H, m)	0.13
27		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.01-5.11 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 7.85-7.97 (5H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 12.91 (2H, brs)	0.11
28		¹ H-NMR(CDC1 ₃) δ ppm: 2.22 (3H, d, J=5.3Hz), 2.29-2.41 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.90-3.11 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.95-6.97 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 8.06-8.09 (1H, m)	28.2

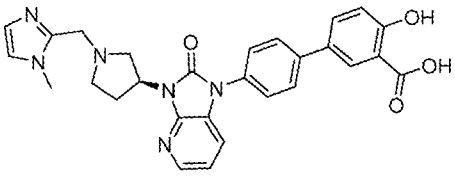
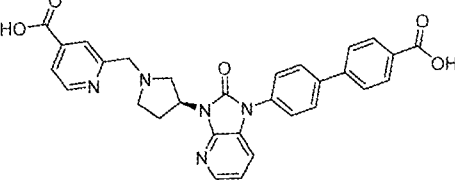
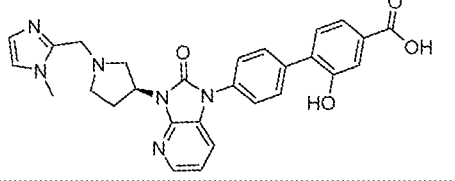
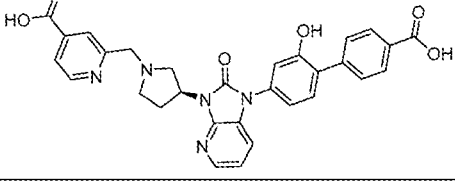
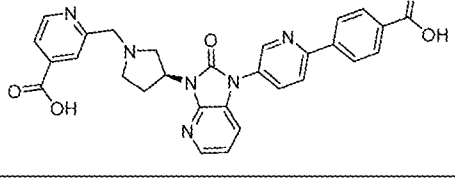
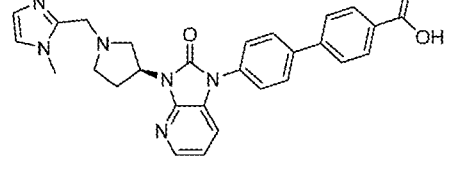
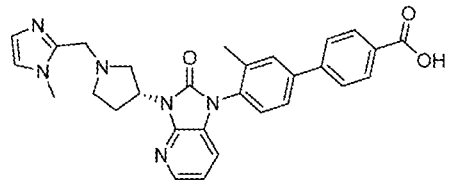
[Tabla 6]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
29		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.26–2.39 (4H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.91–3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80–3.89 (2H, m), 5.21–5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.24–7.32 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.46–7.58 (4H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	2.09
30		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.21 (3H, d, J=5.3Hz), 2.27–2.40 (1H, m), 2.51–2.65 (1H, m), 2.89–2.99 (1H, m), 3.01–3.12 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80–3.90 (2H, m), 5.18–5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94–6.97 (2H, m), 7.29–7.64 (8H, m), 8.07–8.09 (1H, m)	3.48
31		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28–2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48–2.60 (1H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 5.25–5.37 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.12–7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.46 (1H, m), 7.49–7.61 (4H, m), 7.65–7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37–8.41 (1H, m)	12.45
32		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28–2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47–2.60 (1H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.83–3.98 (5H, m), 5.23–5.37 (1H, m), 6.95–7.03 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.29–7.33 (1H, m), 7.41–7.46 (1H, m), 7.50–7.58 (4H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37–8.41 (1H, m)	42.10
33		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28–2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48–2.60 (1H, m), 2.98–3.12 (3H, m), 3.14–3.25 (1H, m), 3.82–4.00 (2H, m), 5.24–5.40 (1H, m), 6.95–7.03 (1H, m), 7.05–7.13 (1H, m), 7.28–7.63 (9H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36–8.42 (1H, m)	*41%
34		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.27–2.60 (5H, m), 2.99–3.11 (3H, m), 3.17–3.23 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 5.25–5.39 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.47 (1H, m), 7.62–7.80 (8H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36–8.42 (1H, m)	5.70
35		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28–2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47–2.60 (1H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 5.23–5.36 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=5.2, 7.8Hz), 7.06–7.11 (1H, m), 7.28–7.35 (3H, m), 7.40–7.54 (2H, m), 7.57–7.73 (5H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36–8.42 (1H, m)	80.5

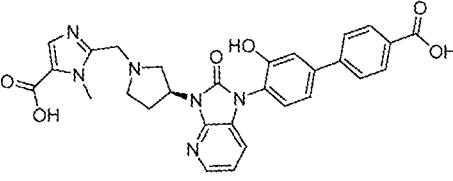
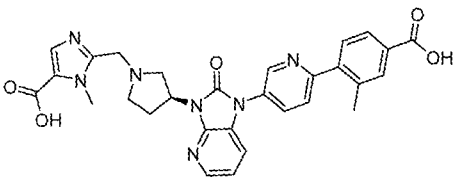
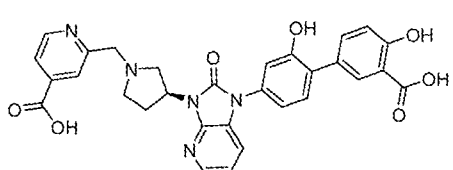
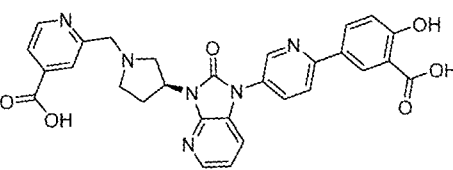
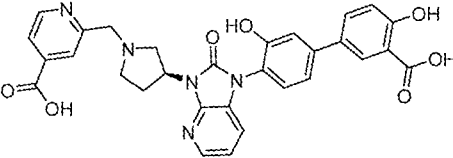
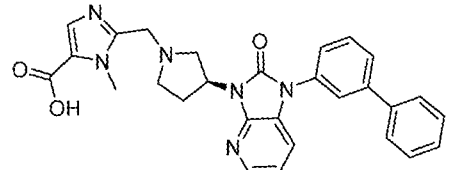
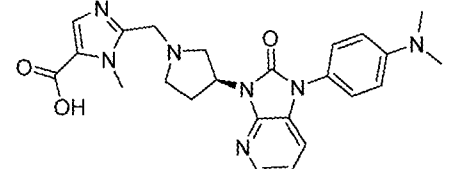
[Tabla 7]

Ej. No.	Estructura	Datos fisicos	IC ₅₀ (μ M)
36		MS(ESI,APCI, m/z) : 452(M+H) ⁺	1.51
37		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.26-2.39 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.22-5.33 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.12-8.17 (2H, m)	6.28
38		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.23 (3H, d, J=5.3Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.00-3.11 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m)	4.63
39		MS(ESI,APCI, m/z) : 511(M+H) ⁺	0.34
40		MS(ESI,APCI, m/z) : 511(M+H) ⁺	0.76
41		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.27 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 8.06-8.14 (3H, m), 8.17 (1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 8.25-8.30 (3H, m), 8.93-8.96 (1H, m), 13.11 (1H, brs)	1.46

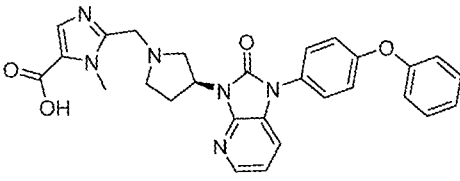
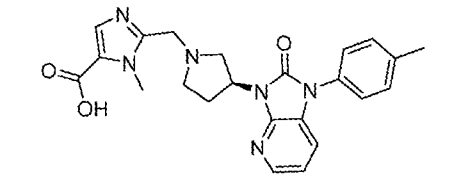
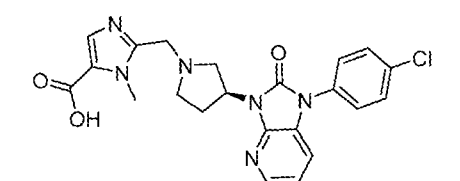
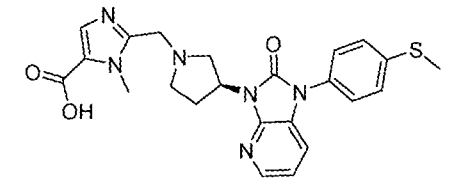
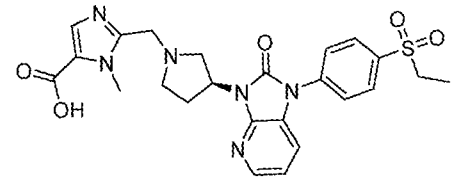
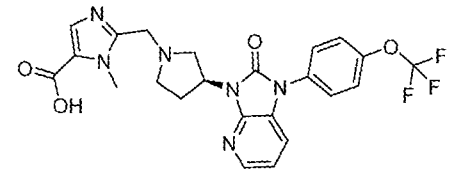
[Tabla 8]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
42		MS (ESI/APCI, m/z) : 511 (M+H) ⁺	0.32
43		MS (ESI/APCI, m/z) : 536 (M+H) ⁺	0.20
44		MS (ESI/APCI, m/z) : 511 (M+H) ⁺	0.97
45		MS (ESI/APCI, m/z) : 552 (M+H) ⁺	0.27
46		MS (ESI/APCI, m/z) : 537 (M+H) ⁺	0.15
47		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14–2.26 (1H, m), 2.39–2.56 (1H, m), 2.81–3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.03–5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.1Hz), 7.07 (1H, d, J=1.1Hz), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.68–7.74 (2H, m), 7.85–7.91 (2H, m), 7.91–7.97 (2H, m), 8.03–8.08 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 13.06 (1H, brs)	0.41
48		MS (ESI/APCI, m/z) : 509 (M+H) ⁺	0.35

[Tabla 9]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
49		MS (ESI/APCI, m/z) : 555 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 2.14-2.30 (1H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.82-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.00-5.14 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.02-8.08 (3H, m), 10.21 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.12
50		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 2.17-2.29 (1H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.18 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 8.93 (1H, dd, J=0.7, 2.6Hz), 12.90 (2H, brs)	0.14
51		MS (ESI/APCI, m/z) : 568 (M+H) ⁺	0.14
52		MS (ESI/APCI, m/z) : 553 (M+H) ⁺	0.28
53		MS (ESI/APCI, m/z) : 568 (M+H) ⁺	0.14
54		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 2.15-2.28 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.80-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.17 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.71-7.79 (3H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.77
55		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 2.11-2.26 (1H, m), 2.38-2.57 (1H, m), 2.81-3.02 (10H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.98-5.12 (1H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	0.49

[Tabla 10]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
56		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.10-2.27 (1H, m), 2.38-2.54 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.05-7.24 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	0.41
57		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.54 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.00-5.12 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.71
58		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.73 (1H, brs)	1.02
59		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.58-7.67 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.75 (1H, brs)	0.18
60		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.83-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	0.59
61		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.38 (2H, q, J=7.4Hz), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	7.07
62		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.54-7.61 (2H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	1.85

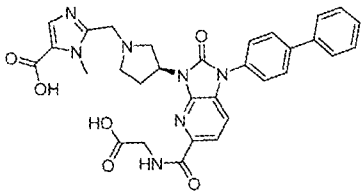
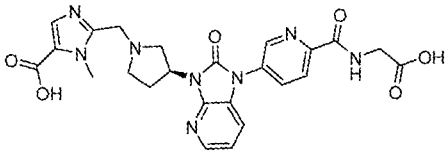
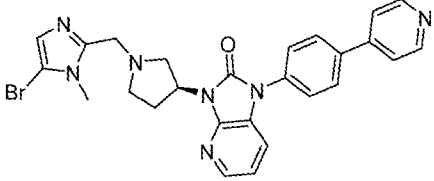
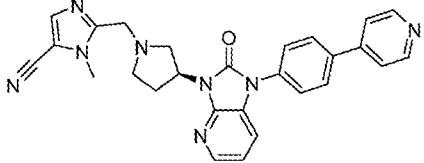
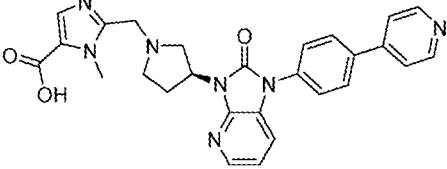
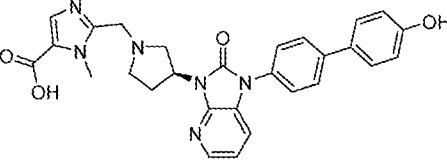
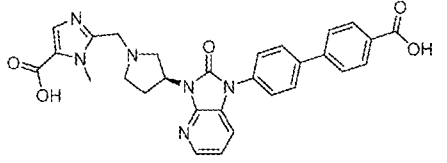
[Tabla 11]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
63		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15–2.28 (1H, m), 2.38–2.49 (1H, m), 2.81–3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03–5.16 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.82–7.88 (2H, m), 7.92–7.98 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	1.92
64		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13–2.27 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03–5.14 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.80–7.86 (2H, m), 8.02–8.08 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	7.89
65		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14–2.28 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04–5.16 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.88–7.95 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.39–8.45 (2H, m), 12.82 (1H, brs)	2.40
66		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17–2.30 (1H, m), 2.42–2.54 (1H, m), 2.83–3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06–5.19 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.69–7.75 (1H, m), 7.83–7.89 (1H, m), 8.08–8.15 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=2.5Hz), 9.12 (1H, d, J=2.5Hz), 12.82 (1H, brs)	1.17
67		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12–2.27 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.81–3.01 (4H, m), 3.14–3.22 (4H, m), 3.72–3.79 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00–5.13 (1H, m), 7.02–7.13 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.34–7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.52
68		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.58–1.69 (2H, m), 1.88–2.57 (9H, m), 2.74–3.12 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.27–4.39 (1H, m), 4.89–5.01 (1H, m), 6.93–7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21–7.27 (1H, m), 7.33–7.49 (5H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 12.79 (1H, brs)	8.15
69		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14–2.27 (1H, m), 2.36–2.56 (1H, m), 2.83–3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02–5.13 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.7Hz), 6.82 (1H, dd, J=11.0, 17.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53–7.58 (2H, m), 7.64–7.71 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.50

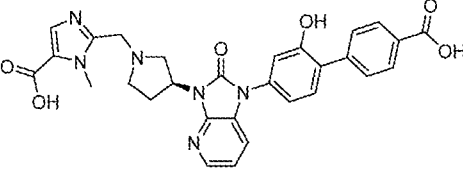
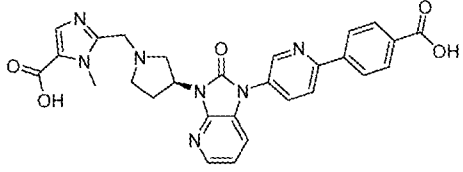
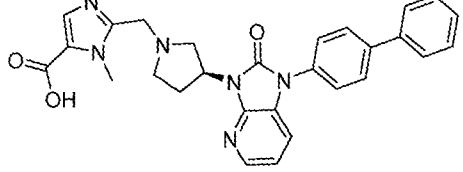
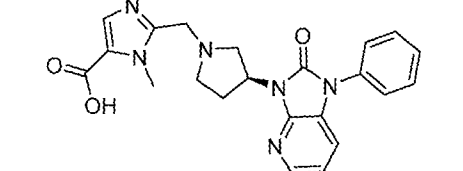
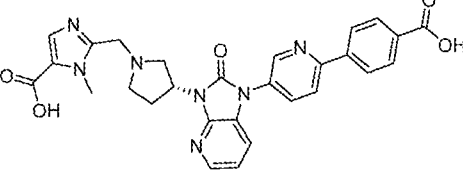
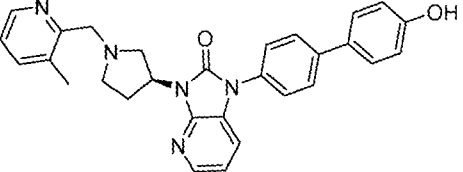
[Tabla 12]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
70		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14–2.26 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.13 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 7.49 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 3.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	1.45
71		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12–2.25 (1H, m), 2.31–2.44 (1H, m), 2.80–3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.98–5.10 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23–7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	13.9
72		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.69–0.78 (2H, m), 0.96–1.06 (2H, m), 1.96–2.06 (1H, m), 2.14–2.27 (1H, m), 2.36–2.49 (1H, m), 2.81–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.14 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23–7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.39–7.43 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.10
73		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13–2.26 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.81–2.99 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00–5.11 (1H, m), 6.87–6.93 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.28–7.35 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.82 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)	3.00
74		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15–2.29 (1H, m), 2.39–2.48 (1H, m), 2.83–3.02 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03–5.15 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.30–7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.61–7.67 (2H, m), 7.70–7.76 (2H, m), 7.80–7.86 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 9.93 (1H, s), 12.78 (1H, brs)	1.85
75		MS(ESI/APCI, m/z): 487(M+H) ⁺	99.90
76		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.61–1.85 (4H, m), 2.22–2.52 (2H, m), 2.84–2.99 (3H, m), 3.04–3.12 (1H, m), 3.38–3.48 (2H, m), 3.77–3.95 (7H, m), 3.98–4.12 (1H, m), 5.30–5.43 (1H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.47–7.57 (4H, m), 7.65–7.71 (2H, m), 7.72–7.82 (3H, m), 7.85–7.92 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 12.79 (1H, brs)	9.74

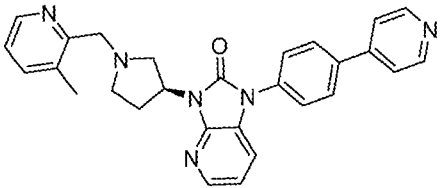
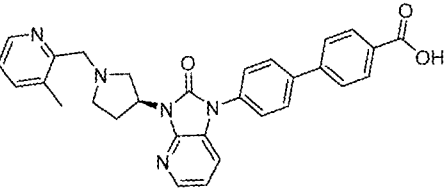
[Tabla 13]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
77		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.19-2.34 (1H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 3.80-3.91 (5H, m), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.26-5.39 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.58 (4H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.73-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.84 (1H, t, J=5.9Hz)	0.61
78		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 5.03-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.93 (1H, dd, J=0.8, 2.3Hz), 9.06 (1H, t, J=6.0Hz), 12.80 (2H, brs)	11.0
79		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25-2.40 (1H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.80-3.91 (2H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.69-8.72 (2H, m)	32.85
80		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.29-2.41 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 3.89-3.91 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.68-8.74 (2H, m)	65.88
81		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.28 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.65-8.72 (2H, m), 12.74 (1H, brs)	0.50
82		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 7.53-7.63 (4H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz)	0.13
83		MS(ESI,APCI, m/z) : 539(M+H) ⁺	0.14

[Tabla 14]

Ej. No.	Estructura	Datos físicos	IC ₅₀ (μ M)
84		MS (ESI_APCI, m/z) : 555 (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.46 (1H, s), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 10.30 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.15
85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 2.15-2.30 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.05-5.17 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.25-8.32 (3H, m), 8.95 (1H, dd, J=0.5, 2.6Hz), 12.95 (2H, brs)	0.18
86		MS (ESI_APCI, m/z) : 495 (M+H) ⁺	0.27
87		MS (ESI_APCI, m/z) : 419 (M+H) ⁺	3.99
88		MS (ESI_APCI, m/z) : 540 (M+H) ⁺	0.27
89		MS (ESI_APCI, m/z) : 478 (M+H) ⁺	3.17

[Tabla 15]

90		MS (ESI_APCI, m/z) : 463 (M+H) ⁺	7.46
91		MS (ESI_APCI, m/z) : 506 (M+H) ⁺	0.96

Ejemplo de Ensayo 1: Prueba inhibitoria de PHD2

5

(1) Expresión y preparación de PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana

Se expresó y se preparó PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana que contenía los residuos de aminoácidos 184 a 418 de la proteína representada por CAC42509 (ID de acceso a GenBank) mediante el siguiente procedimiento.

10

Se introdujo una construcción de expresión de PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana que contenía una etiqueta de histidina N-terminal en un vector pET-30a (+), y la secuencia se confirmó. Este vector se introdujo en la cepa BL21 (DE3) y se cultivó a 37 °C en medio LB que contenía antibióticos. Tras el cultivo, se agregó una solución de lisis celular a las células, y a continuación las células se alteraron por sonicación. La suspensión alterada se centrifugó, y el sobrenadante se purificó mediante columna de Ni para proporcionar PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana.

15

(2) Procedimientos

20

Se usó como sustrato HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ humano (HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ marcado con FITC) que contenía FITC-Ahx N-terminal, que contenía los residuos de aminoácidos 556 a 574 (péptido parcial) de HIF-1 α . Usando HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ marcado con FITC, se evaluó la inhibición competitiva entre 2-oxoglutarato y los compuestos de ensayo (inhibidores de PHD) en función del cambio en la polarización de fluorescencia mediante el siguiente procedimiento.

25

Una enzima (PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana) y el sustrato se diluyeron con un tampón de ensayo (pH 7,4) que contenía 10 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 10 μ M de MnCl₂·4H₂O, 2 μ M de 2-oxoglutarato y Tween-20 al 0,05%. Los compuestos de ensayo se diluyeron con DMSO. Los compuestos de ensayo y la PHD2₁₈₄₋₄₁₈ humana se agregaron a la placa de 384 pocillos (Corning, negra, de fondo opaco) por adelantado. La reacción se inició mediante la adición de HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄ marcado con FITC. Tras incubar a 37 °C durante 60 minutos, se midió la polarización de fluorescencia (longitud de onda de excitación: 470 nm, longitud de onda de fluorescencia: 530 nm) mediante PHERAstar FSX (BMG Labtech). Se midió la polarización de fluorescencia de cada pocillo y se calculó la actividad inhibitoria de la unión a PHD2 humana de los compuestos de ensayo sobre la base del valor del grupo sin compuesto de ensayo.

30

(3) Resultados

35

Tal como se muestra en las tablas anteriores, los compuestos de la presente invención inhibieron la unión entre PHD2 y HIF-1 α , y de esta forma se demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PHD2.

40

Ejemplo de Ensayo 2: Efecto terapéutico en modelo de colitis

(1) Modelo de colitis inducida por TNBS en ratas

45

Se sabe que se produce inflamación a nivel local en el intestino grueso cuando se administra TNBS en el intestino grueso, y a continuación la permeabilidad intestinal aumenta debido a la descomposición de la función de barrera en el intestino, y por tanto se evaluó el efecto supresor en la permeabilidad intestinal basado en la administración oral de los compuestos de ensayo como indicador de la eficacia medicinal.

(2) Procedimientos

Ratas SD: Se usaron ratas SLC macho de 8 semanas de vida (Japan SLC). Bajo anestesia con pentobarbital, se administraron 300 µL de TNBS (28 mg/ml) preparado con etanol al 50% en un punto a 8 cm del ano en el intestino grueso para causar inflamación. Al grupo tratado con disolvente se le administraron 300 µL de etanol al 50%. Los animales se sometieron a ayuno durante 48 horas antes de la administración de TNBS. Los compuestos de ensayo (3 mg/kg) preparados con solución de metilcelulosa al 0,05% se administraron por vía oral una vez por día a partir del día siguiente, y se administraron durante un total de 3 días. A continuación de administrarlos durante 3 días, se administró 50 mg/kg de FITC por vía oral a las 4 horas después de de la administración. Se recogieron muestras de sangre de la vena yugular bajo anestesia con isoflurano después de 4 horas. El suero se centrifugó y la intensidad de fluorescencia se detectó por PHERAstar FS (BMG Labtech) para medir la concentración de FITC que permeaba en la sangre circulante a través del mesenterio. La tasa de supresión sobre la permeabilidad intestinal de los compuestos de ensayo se calculó en base al valor del grupo sin compuestos de ensayo como 0 y el valor del grupo no tratado con TNBS como 100.

(3) Resultados

La tasa de supresión (% , media) sobre la permeabilidad intestinal de cada compuesto de ensayo (inhibición) se muestra a continuación.

[Tabla 16]

Ej. No.	Inhibición (%)	Ej. No.	Inhibición (%)
39	95	47	85
40	84	49	82
41	74	82	96
43	59	83	85
45	51	84	117
46	63	85	101

La permeabilidad intestinal de FITC, que se incrementó debido a la administración de TNBS, fue suprimida por la administración de los compuestos de la presente invención, y así se demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

Ejemplo de Ensayo 3: Concentración de compuestos en tejido de intestino grueso

(1) Estudio de PK en ratas

Los compuestos de ensayo (3 mg/kg/5 ml) preparados con metilcelulosa al 0,05% se administraron por vía oral a ratas no sometidas a ayuno (SD, 8 semanas de vida, macho, Japan SLC). Se recogieron muestras de sangre de la vena yugular a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 horas después de la administración. Se realizó una laparotomía bajo anestesia con isoflurano y se aisló el intestino grueso. El intestino grueso distal recogido (aproximadamente 5 cm) se abrió por corte y a continuación se lavó el intestino grueso con solución salina en un plato. Tras el lavado, el intestino grueso se picó con una tijera pequeña. Aproximadamente 150 mg del mismo se pasó a un tubo. Al tubo se le agregaron 100 µL de solución salina, y la mezcla se homogeneizó usando un agitador maestro (1000 rpm x 30 minutos). Las muestras se prepararon mediante la adición de un volumen cuádruple de solución salina como volumen final. Las concentraciones del compuesto de ensayo en tejido de intestino grueso y plasma se midieron a través de un análisis cuantitativo usando cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC/MS).

(2) Concentración de compuestos en tejido de intestino grueso y plasma

Tal como se muestra en la siguiente tabla, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen mayor concentración en tejido de intestino grueso que en plasma. Por consiguiente, los compuestos preferibles de la presente invención son inhibidores de PHD2 que actúan específicamente en el tejido del intestino grueso.

[Tabla 17]

ES 3 016 010 T3

Ej. No.	C _{máx}	AUC	Plasma	Colon	C / P
39	7	2090	3	214	71
40	<1	NC	<1	209	>209
43	8	2111	2	84	42
45	2	401	<1	87	>87
46	3	314	<1	174	>174
47	60	20011	18	317	18
49	4	898	<1	201	>201
83	5	1292	<1	54	>54
84	1	76	<1	99	>99
85	1	117	<1	164	>164

Los símbolos de la tabla tienen los siguientes significados:

C_{máx}: concentración plasmática máxima de los compuestos de ensayo en el caso de la administración oral (ng/ml)

AUC: área bajo la curva de concentración plasmática del compuesto de ensayo en función del tiempo (ng*min/ml)

5 Plasma: concentración plasmática del compuesto de ensayo al cabo de 8 horas (ng/ml)

Colon: concentraciones del compuesto de ensayo en tejido de intestino grueso al cabo de 8 horas (ng/g)

C/P: relación de los anteriores Colon y Plasma

NC: No calculado (por debajo del límite inferior de cálculo)

10 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales.

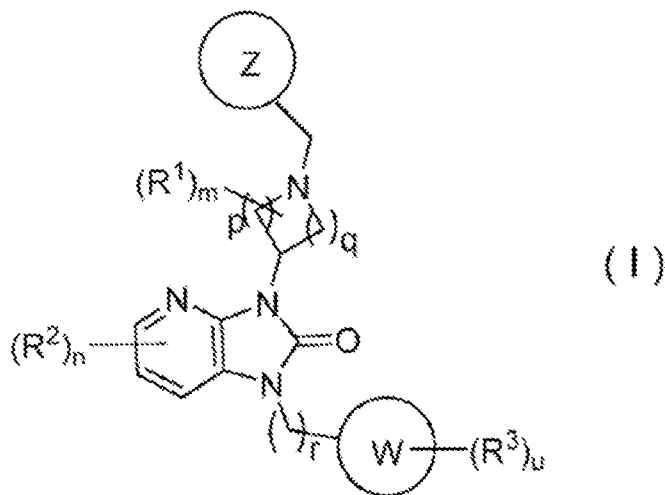
15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I):

5

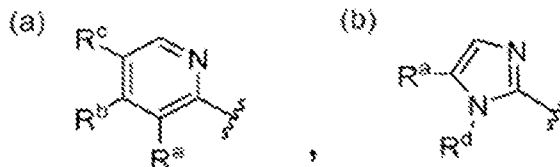
[Fórmula química 1]



en donde

10 el anillo W es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros;
el anillo Z es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (c):

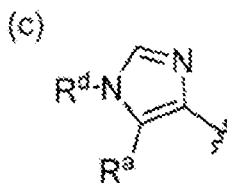
[Fórmula química 2]



15

y

[Fórmula química 3]



20

en donde

R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, hidroxilo o carboxi; y

R^d es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, hidroxilo o carboxi, en donde cuando m es 2 o 3, dos o más R¹ pueden ser diferentes entre sí;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, -CO₂R⁴ o -CONR⁵R⁵, en donde cuando n es 2 o 3, dos o más R² pueden ser diferentes entre sí;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

30 R⁵ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, -NR⁶R⁶, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁸ o el siguiente grupo A, en donde cuando u es 2 o 3, dos o más R³ pueden ser diferentes entre sí;

R⁶ y R^{6'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁸ y R^{8'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

5 el grupo A es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (h):

(a) arilo C₆₋₁₀ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(b) heteroarilo de 5 o 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

10 (c) aril C₆₋₁₀ alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(d) ariloxi C₆₋₁₀ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(e) heteroaril de 5 o 6 miembros alquilo C₁₋₆ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

15 (f) heteroariloxi de 5 o 6 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

(g) cicloalquilo C₃₋₈ que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B, y

20 (h) heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B,

en donde el grupo sustituyente B es un grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxil, ciano, -NR⁹R^{9'}, -NR⁹SO₂R¹⁰, -CO₂R¹⁰ y -CONR¹¹R^{11'};

25 en donde R⁹ y R^{9'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

R¹¹ y R^{11'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

m, n y u son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3;

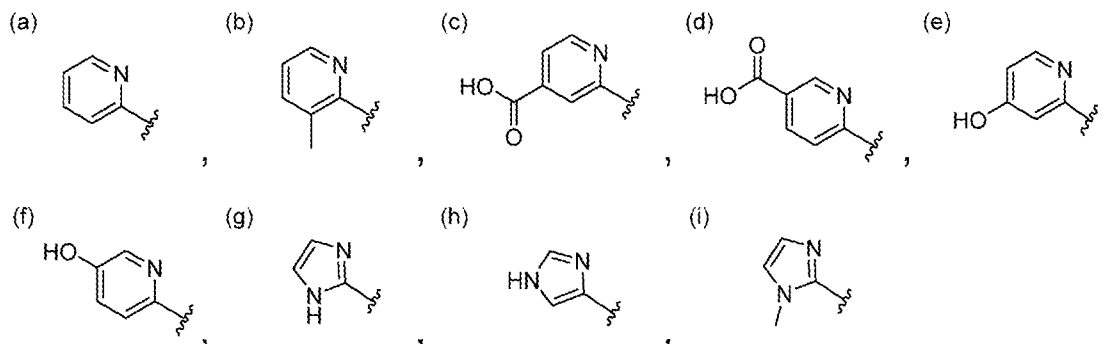
p y q son cada uno independientemente 1 o 2; y

30 r es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

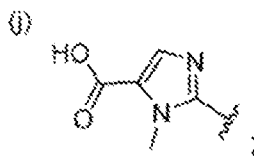
2. Compuesto, según la reivindicación 1, en donde el anillo Z es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (J):

35 [Fórmula química 4]



40 y

[Fórmula química 5]



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2 y q es 1.

ES 3 016 010 T3

4. Compuesto, según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

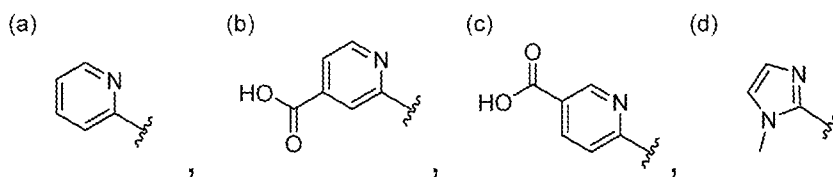
5. Compuesto, según la reivindicación 4:
 en donde R² es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi o -CONR⁵R⁵;
 en donde R⁵ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, carboxialquilo C₁₋₆ o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto, según la reivindicación 5:
 en donde R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, -CO₂R⁷, -CONR⁸R⁸ o el grupo A;
 en donde R⁷ y u tienen los mismos significados que se describieron en la reivindicación 1;
 R⁸ y R⁸ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o carboxialquilo C₁₋₆; y
 el grupo A es fenilo que no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo sustituyente B o heteroarilo no sustituido de 5 o 6 miembros;
 en donde el grupo sustituyente B es un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano o carboxi;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto, según la reivindicación 6, en donde el anillo Z es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (a) a (e):

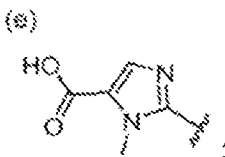
25

[Fórmula química 6]



y

[Fórmula química 7]



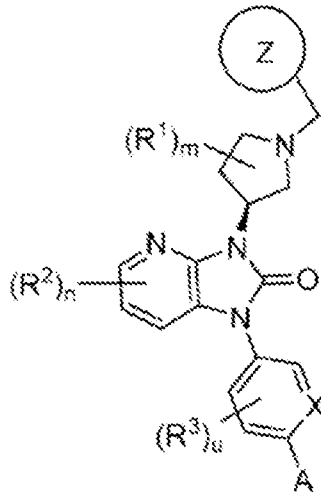
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

8. Compuesto, según la reivindicación 7, que está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 8]



en donde

X es CR³ o N;

u es 1 o 2;

- 5 R¹ tiene los mismos significados que se describieron en la reivindicación 4;
 R² tiene los mismos significados que se describieron en la reivindicación 5;
 R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;
 el grupo A tiene los mismos significados que se describieron en la reivindicación 6;
 el anillo Z tiene los mismos significados que se describieron en la reivindicación 7; y
 10 m y n tienen los mismos significados que se describieron en la reivindicación 1;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto, según la reivindicación 1:

en donde u es 2 o 3;

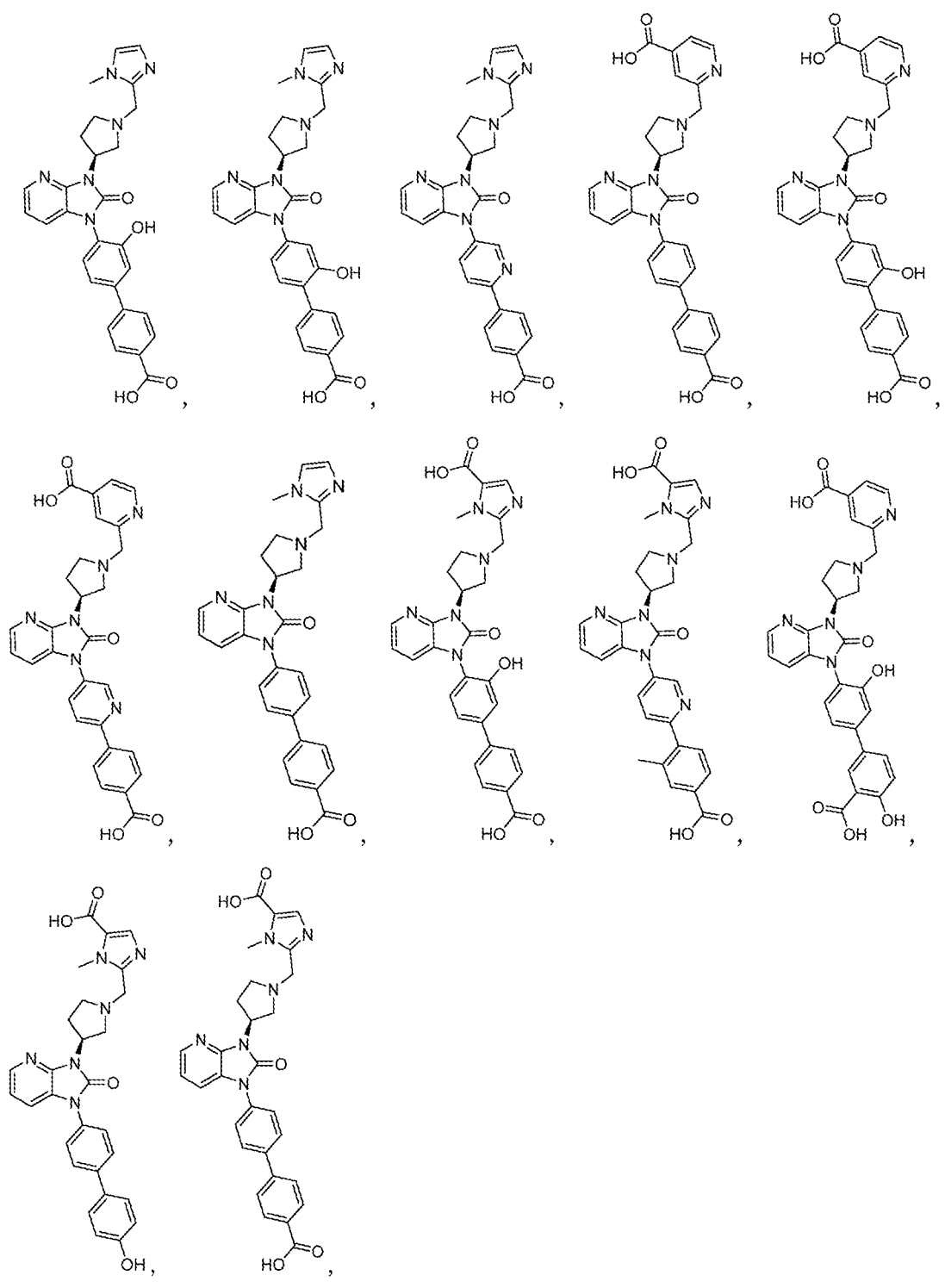
15 un R³ es el grupo A; y

los otros R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, nitro, -NR⁶R⁶, -CO₂R⁷ o -CONR⁸R⁸;

20 en donde el grupo A, R⁶, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁸ tienen los mismos significados que se describieron en la reivindicación 1;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

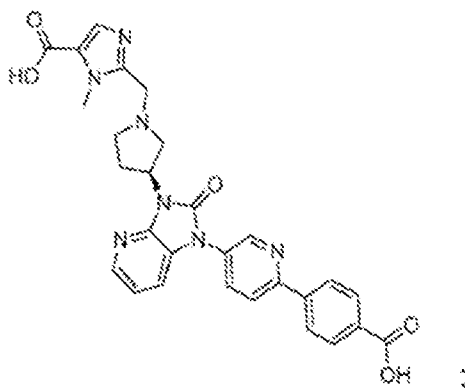
10. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

25 [Fórmula química 9]



y

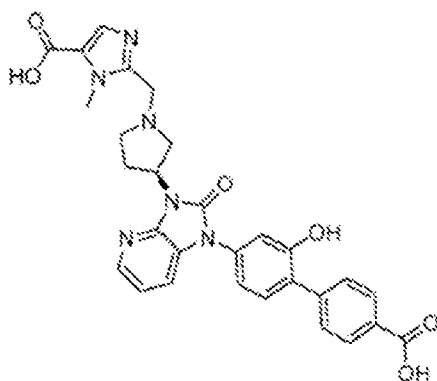
[Fórmula química 10]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. Compuesto, según la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 11]



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un aditivo farmacéutico.

13. Composición farmacéutica, según la reivindicación 12, que es una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

- 20 14. Composición farmacéutica para usar, según la reivindicación 13, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.