



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-07246

54. TÍTULO

Inhibidores de actividad de Akt

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SmithKline Beecham Corporation

CIP: AG/k31/4965, 31/503, 31/44, A01N/43/54/03/42,
C07D401/00, 403/00, 405/00, 409/00, 411/00, 413/00

DOMICILIO

One Franklin Plaza, P.O. Box 7729 Philadelphia
PA 19101, Estados Unidos

74. APODERADO

Carlos R. Okerle

22. BOGOTÁ, D. C.,

Enero 20 de 2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06007246 00000000 Folios: 485
Fecha (AND): 2006-01-26 17:05:34
Trámite : 011 PCT-PATENT- 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)

Radicación : 06007246 00000000 Folios: 485
Fecha (AND): 2006-01-26 17:05:34
Trámite : 011 PCT-PATENT- 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

28-02-2006

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, P.O. Box 7929 Philadelphia PA 19101, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/024340 Fecha Julio 28, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/011700 Fecha Febrero 10, 2005

6

Título (54) INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE Akt

7

Clasificación Internacional (51), A61K 31/4965, 31/505, 31/44, A01N 43/54, 43/42, C07D 401/00, 403/00, 405/00, 409/00, 411/00, 413/00

8

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Julio 29, 2003

60/490,851

US

Julio 30, 2003

60/491,055

US

Agosto 6, 2003

60/493,101

US

Agosto 13, 2003

60/494,752

US

Septiembre 29, 2003

60/507,014

US

Diciembre 18, 2003

60/530,847

9

Comprobante de pago No. 06 - 5,272

Fecha Enero 25, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Dicharaciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/024340**DIRK A. HEERDING**

1250 South Collegeville Road
Collegeville, Pennsylvania 19426
Nacionalidad: Holandés

TAMMY J. CLARK

1250 South Collegeville Road
Collegeville, Pennsylvania 19426
Nacionalidad: Estadounidense

DAVID H. DREWRY

Five Moore Drive
Research Triangle Park
North Carolina 27709
Nacionalidad: Estadounidense

JACK DALE LEBER

1250 South Collegeville Road
Collegeville, Pennsylvania 19426
Nacionalidad: Estadounidense

IGOR SAFONOV

1250 South Collegeville Road
Collegeville, Pennsylvania 19426
Nacionalidad: Estadounidense

DENNIS S. YAMASHITA

1250 South Collegeville Road
Collegeville, Pennsylvania 19426
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 06007246 00000000 Folios: 485
Fecha (AMD): 2006-01-26 17:05:34
NIT : 800176089-2 Trmite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 5,272
FECHA : ENERO 25 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
dicacion : 06007246 00000000 Folios: 485
cha (AMD): 2006-01-26 17:05:34
ante : 011 PCT-PATENT 378 FASE MACI 411 PRESENTAC
ndencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43834985	24/01/2006	3,230,000.00

C O N C E P T O

CANT. CONTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
	TOTAL :	463,000.00 ✓

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

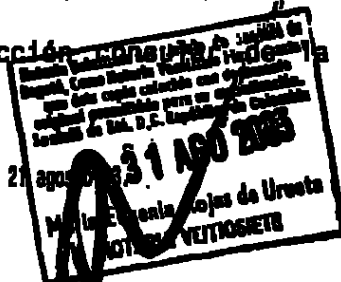
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003.
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección de Consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del Inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto 2003



Marlen Neira C
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

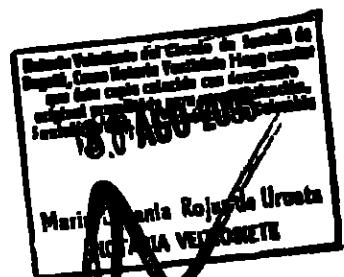
QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

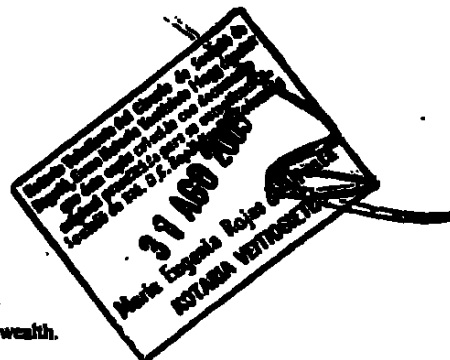
Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/box No **G229470**

9. Swamp:
timber:

10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Power in Washington of Day

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

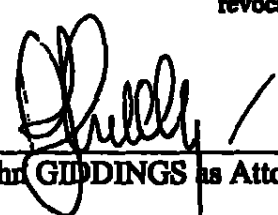
Poder

El suscrito,

domiciliado en

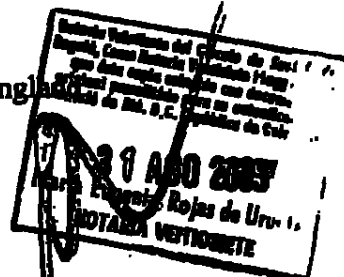
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/011700 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4965,
31/505, 31/44, A61N 43/54, 43/42, C07D 401/00, 403/00,
405/00, 409/00, 411/00, 413/00

Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). YA-
MASHITA, Dennis, S. [US/US]; 1250 South Collegeville
Road, Collegeville, PA 19426 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/024340

(74) Agents: DUSTMAN, Wayne, J. et al.; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property UW2220, 709 Swedeland
Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939
(GB).

(22) International Filing Date: 28 July 2004 (28.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60490,851 29 July 2003 (29.07.2003) US
60491,055 30 July 2003 (30.07.2003) US
60493,101 6 August 2003 (06.08.2003) US
60494,752 13 August 2003 (13.08.2003) US
60507,014 29 September 2003 (29.09.2003) US
60530,847 18 December 2003 (18.12.2003) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadel-
phia, PA 19101 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HEERDING, Dirk,
A. [NL/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville,
PA 19426 (US). CLARK, Tommy, J. [US/US]; 1250
South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
DREWRY, David, H. [US/US]; Five Moore Drive, Re-
search Triangle Park, NC 27709 (US). LEBER, Jack, Dale
[US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville,
PA 19426 (US). SAFONOV, Igor [US/US]; 1250 South

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHIBITORS OF Akt ACTIVITY

(57) Abstract: Invented are novel 1 H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl compounds, the use of such compounds as inhibitors of protein
kinase B activity and in the treatment of cancer and arthritis.

WO 2005/011700 A1

INHIBITORS OF Akt ACTIVITY

FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to novel 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl compounds, the use of such compounds as inhibitors of protein kinase B (hereinafter PKB/Akt, PKB or Akt) activity and in the treatment of cancer and arthritis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The present invention relates to 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl containing compounds that are inhibitors of the activity of one or more of the isoforms of the serine/threonine kinase, Akt (also known as protein kinase B). The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using the instant compounds in the treatment of cancer and arthritis (Liu et al. *Current Opin. Pharmacology* 3:317-22 (2003)).

15 Apoptosis (programmed cell death) plays essential roles in embryonic development and pathogenesis of various diseases, such as degenerative neuronal diseases, cardiovascular diseases and cancer. Recent work has led to the identification of various pro- and anti-apoptotic gene products that are involved in the regulation or execution of programmed cell death. Expression of anti-apoptotic genes, such as Bcl2 or Bcl-x_L, inhibits apoptotic cell death induced by various
20 stimuli. On the other hand, expression of pro-apoptotic genes, such as Bax or Bad, leads to programmed cell death (Adams et al. *Science*, 281:1322-1326 (1998)). The execution of programmed cell death is mediated by caspase-1 related proteinases, including caspase-3, caspase-7, caspase-8 and caspase-9 etc
25 (Thomberry et al. *Science*, 281:1312-1316 (1998)).

The phosphatidylinositol 3'-OH kinase (PI3K)/Akt/PKB pathway appears important for regulating cell survival/cell death (Kulik et al. *Mol. Cell. Biol.* 17:1595-1606 (1997); Franke et al. *Cell*, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. *Nature* 385:544-548 (1997) Hemmings *Science*, 275:628-630 (1997); Dudek et al.,
30 *Science*, 275:661-665 (1997)). Survival factors, such as platelet derived growth factor (PDGF), nerve growth factor (NGF) and insulin-like growth factor-1 (IGF-I), promote cell survival under various conditions by inducing the activity of PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). Activated PI3K leads to the production of phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate (PtdIns (3,4,5)-P3), which in turn binds to,
35 and promotes the activation of, the serine/ threonine kinase Akt, which contains a pleckstrin homology (PH)-domain (Franke et al *Cell*, 81:727-736 (1995); Hemmings *Science*, 277:534 (1997); Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.* 10:262-267 (1998),

Alessi et al., *EMBO J.* 15: 6541-6551 (1996)). Specific inhibitors of PI3K or dominant negative Akt/PKB mutants abolish survival-promoting activities of these growth factors or cytokines. It has been previously disclosed that inhibitors of PI3K (LY294002 or wortmannin) blocked the activation of Akt/PKB by upstream kinases.

5 In addition, introduction of constitutively active PI3K or Akt/PKB mutants promotes cell survival under conditions in which cells normally undergo apoptotic cell death (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

Analysis of Akt levels in human tumors showed that Akt2 is overexpressed in a significant number of ovarian (J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:9267-9271 (1992)) and pancreatic cancers (J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:3636-3641 (1996)). Similarly, Akt3 was found to be overexpressed in breast and prostate cancer cell lines (Nakatani et al. *J. Biol. Chem.* 274:21528-21532 (1999)). It was demonstrated that Akt-2 was over-expressed in 12% of ovarian carcinomas and that amplification of Akt was especially frequent in 50% of undifferentiated tumors, suggestion that Akt may also be associated with tumor aggressiveness (Bellacosa, et al., *Int. J. Cancer*, 64, pp. 280-285, 1995).

15 Increased Akt1 kinase activity has been reported in breast, ovarian and prostate cancers (Sun et al. *Am. J. Pathol.* 159: 431-7 (2001)).

The tumor suppressor PTEN, a protein and lipid phosphatase that specifically removes the 3' phosphate of PtdIns(3,4,5)-P₃, is a negative regulator of the PI3K/Akt pathway (Li et al. *Science* 275:1943-1947 (1997), Stambolic et al. *Cell* 95:29-39 (1998), Sun et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:8199-8204 (1999)). Germline mutations of PTEN are responsible for human cancer syndromes such as Cowden disease (Liu et al. *Nature Genetics* 16:64-67 (1997)). PTEN is deleted in a large percentage of human tumors and tumor cell lines without functional PTEN show elevated levels of activated Akt (Li et al. *supra*, Gulberg et al. *Cancer Research* 57:3660-3663 (1997), Rislinger et al. *Cancer Research* 57:4736-4738 (1997)).

25

These observations demonstrate that the PI3K/Akt pathway plays important roles for regulating cell survival or apoptosis in tumorigenesis.

30

Three members of the Akt/PKB subfamily of second-messenger regulated serine/threonine protein kinases have been identified and termed Akt1/PKB α , Akt2/PKB β , and Akt3/PKB γ respectively. The isoforms are homologous, particularly in regions encoding the catalytic domains. Akt/PKBs are activated by phosphorylation events occurring in response to PI3K signaling. PI3K phosphorylates membrane inositol phospholipids, generating the second messengers phosphatidyl- inositol 3,4,5-trisphosphate and phosphatidylinositol 3,4-

35

blephosphate, which have been shown to bind to the PH domain of Akt/PKB. The current model of Akt/PKB activation proposes recruitment of the enzyme to the membrane by 3'-phosphorylated phosphoinositides, where phosphorylation of the regulatory sites of Akt/PKB by the upstream kinases occurs (B.A. Hemmings, *Science* 275:628-630 (1997); B.A. Hemmings, *Science* 276:534 (1997); J. Downward, *Science* 279:673-674 (1998)).

Phosphorylation of Akt1/PKB α occurs on two regulatory sites, Thr³⁰⁸ in the catalytic domain activation loop and on Ser⁴⁷³ near the carboxy terminus (D. R. Alessi et al. *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996) and R. Meler et al. *J. Biol. Chem.* 272:30491-30497 (1997)). Equivalent regulatory phosphorylation sites occur in Akt2/PKB β and Akt3/PKB γ . The upstream kinase, which phosphorylates Akt/PKB at the activation loop site has been cloned and termed 3'-phosphoinositide dependent protein kinase 1 (PDK1). PDK1 phosphorylates not only Akt/PKB, but also p70 ribosomal S6 kinase, p90RSK, serum and glucocorticoid-regulated kinase (SGK), and protein kinase C. The upstream kinase phosphorylating the regulatory site of Akt/PKB near the carboxy terminus has not been identified yet, but recent reports imply a role for the Integrin-linked kinase (ILK-1), a serine/threonine protein kinase, or autophosphorylation.

Inhibition of Akt activation and activity can be achieved by inhibiting PI3K with inhibitors such as LY294002 and wortmannin. However, PI3K inhibition has the potential to indiscriminately affect not just all three Akt isozymes but also other PH domain-containing signaling molecules that are dependent on PtdIns(3,4,5)-P3, such as the Tec family of tyrosine kinases. Furthermore, it has been disclosed that Akt can be activated by growth signals that are independent of PI3K.

Alternatively, Akt activity can be inhibited by blocking the activity of the upstream kinase PDK1. The compound UCN-01 is a reported inhibitor of PDK1. *Biochem. J.* 375(2):255 (2003). Again, inhibition of PDK1 would result in inhibition of multiple protein kinases whose activities depend on PDK1, such as atypical PKC isoforms, SGK, and S6 kinases (Williams et al. *Curr. Biol.* 10:439-448 (2000)).

Small molecule inhibitors of Akt are useful in the treatment of tumors, especially those with activated Akt (e.g. PTEN null tumors and tumors with ras mutations). PTEN is a critical negative regulator of Akt and its function is lost in many cancers, including breast and prostate carcinomas, glioblastomas, and several cancer syndromes including Bannayan-Zonana syndrome (Machama, T. et al. *Annual Review of Biochemistry*, 70: 247 (2001)), Cowden disease (Parsons, R.; Simpson, L. *Methods in Molecular Biology* (Totowa, NJ, United States), 222 (Tumor Suppressor Genes, Volume 1): 147 (2003)), and Li-Fraumeni-Duclos disease

12

(Backman, S. *et al. Current Opinion in Neurobiology*, 12(5): 516 (2002)). Akt3 is up-regulated in estrogen receptor-deficient breast cancers and androgen-independent prostate cancer cell lines and Akt2 is over-expressed in pancreatic and ovarian carcinomas. Akt1 is amplified in gastric cancers (Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5034-7 (1987) and upregulated in breast cancers (Stal *et al. Breast Cancer Res.* 5: R37-R44 (2003)). Therefore a small molecule Akt inhibitor is expected to be useful for the treatment of these types of cancer as well as other types of cancer. Akt inhibitors are also useful in combination with further chemotherapeutic agents.

10 It is an object of the instant invention to provide novel compounds that are inhibitors of Akt/PKB.

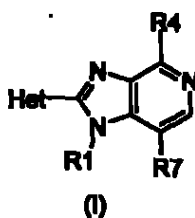
It is also an object of the present invention to provide pharmaceutical compositions that comprise a pharmaceutical carrier and compounds useful in the methods of the invention.

15 It is also an object of the present invention to provide a method for treating cancer that comprises administering such inhibitors of Akt/PKB activity.

It is also an object of the present invention to provide a method for treating arthritis that comprises administering such inhibitors of Akt/PKB activity.

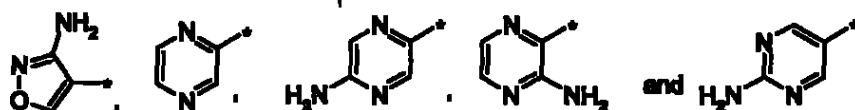
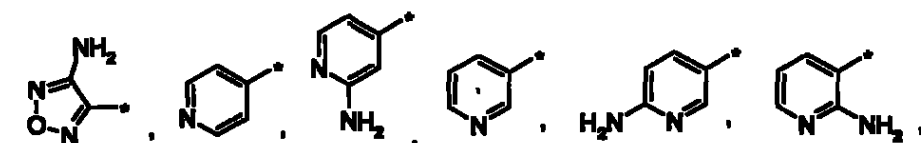
20 SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds of Formula (I):



25 wherein:

Het is selected from the group consisting of:



R¹ is selected from hydrogen, alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)_nR² and protected -OH, where n is 0-2,

R² is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and

14

5 R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$, or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

10 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

15 R^7 is selected from hydrogen, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, where n is 0-2,

20 m is 1-8, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, and aryl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,

30 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

35 R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,

aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected -OH,

or R⁹ and R¹⁰ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 8 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and n is 0-2;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

This invention relates to a method of treating cancer, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of an Akt/PKB inhibiting compound of Formula (I).

This invention relates to a method of treating arthritis, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of an Akt/PKB inhibiting compound of Formula (I).

The present invention also relates to the discovery that the compounds of Formula (I) are active as inhibitors of Akt/PKB.

In a further aspect of the invention there is provided novel processes and novel intermediates useful in preparing the presently invented Akt/PKB inhibiting compounds.

Included in the present invention are pharmaceutical compositions that comprise a pharmaceutical carrier and compounds useful in the methods of the invention.

Also included in the present invention are methods of co-administering the presently invented Akt/PKB inhibiting compounds with further active ingredients.

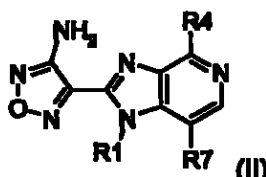
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 This invention relates to compounds of Formula (I) as described above.

The presently invented compounds of Formula (I) inhibit Akt/PKB activity.

In particular, the compounds disclosed herein inhibit each of the three Akt/PKB isoforms.

10 Included among the presently invented compounds of Formula (I) are those having Formula (II):



wherein:

15 R¹ is selected from hydrogen, alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen,
20 cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy,
25 amino, N-acylamino and halogen;

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted

30

17

alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ and protected $-OH$,

5 where n is 0-2,

R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and

10 R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$, or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

15

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

20

R^7 is selected from hydrogen, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

25

where n is 0-2,

m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,

R^8 is alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms,

30

and aryl, each of which is optionally substituted with one or more

substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,

35

18

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

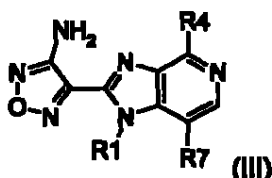
5 R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,
 10 or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

15 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

20 except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

25 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (I) are those having Formula (III):



30 wherein:

R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted

19

- with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;
- 10 R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)_nR² and protected -OH, where n is 0-2,
- 20 R² is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and
- 25 R⁵ and R⁶ are independently hydrogen, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected -OH, or R⁵ and R⁶ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,
- 35

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

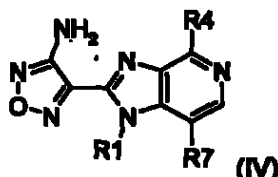
- 5 R^7 is selected from $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, where n is 0-2,
- m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl, piperidine, imidazolidine, phenyl, piperazine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more
- 10 substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro,
- 15 guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,
- where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,
- 20 C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,
- R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more
- 25 substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and
- 30 protected $-OH$,
- or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is
- optionally substituted with one or more substituents selected from amino,
- 35 methylamino and dimethylamino,

21

where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and n is 0-2; except except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (I) are those having Formula (IV):



wherein:

R¹ is selected from hydrogen, alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy,

alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, cyano, halogen, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)_nR² and protected -OH, where n is 0-2,

5 R² is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and R⁵ and R⁶ are independently hydrogen, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of:
 10 alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected -OH, or R⁵ and R⁶ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is
 15 optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and n is 0-2; and
 20

R⁷ is hydrogen;

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

25 Included among the presently invented compounds of Formula (II) are those in which:

R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3
 30 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, cyano and halogen; and
 35

R^7 is selected from hydrogen, $-C(O)NR^9R^{10}$ and $-(CH_2)_nOR^8$,

where n is 0-2;

R^8 is alkyl, piperidine, imidazolidine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, hydroxy, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen and C₁-C₁₂aryl,

R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (III) are those in which:

R^1 is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl

and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, cyano and halogen; and

- 5 R⁷ is selected from -C(O)NR⁹R¹⁰ and -(CH₂)_nOR⁸,
 where n is 0-2;
 R⁸ is alkyl, piperidine, imidazolidine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of
 which is optionally substituted with one or more substituents selected from
 the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino,
 10 hydroxy, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen and C₁-C₁₂aryl,
 R⁹ and R¹⁰ are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl
 containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl,
 substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more
 substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,
 15 aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino,
 hydroxyalkyl, -NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and
 substituted aryl,
 or R⁹ and R¹⁰ taken together with the nitrogen to which they are attached
 represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other
 20 heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is
 optionally substituted with one or more substituents selected from amino,
 methylamino and dimethylamino,
 where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,
 C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and
 25 substituted C₁-C₁₂aryl;
 except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-
 furazan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

- 30 Included among the presently invented compounds of Formula (IV) are
 those in which:

- 35 R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents
 selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-
 acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3
 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

25

5 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, cyano and halogen; and

R^7 is hydrogen;

10 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (II) are those in which:

15 R^1 is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

20 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and

25

R^7 is selected from, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, where n is 0-2;

30 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl, piperidine, imidazolidine, phenyl, piperazine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, hydroxy, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms,

35

substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl,

R⁹ and R¹⁰ are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, -NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

or R⁹ and R¹⁰ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (III) are those in which:

R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, and halogen; and

R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

where n is 0-2;

m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,

5 R^8 is alkyl, piperidine, imidazolidine, phenyl, piperazine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino,

10 hydroxy, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl,

15 R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and

20 substituted aryl,

or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino,

25 methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl;

30 except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

35 Included among the presently invented compounds of Formula (IV) are those in which:

28

R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

5

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, cyano and halogen; and

10

R⁷ is hydrogen;

15 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (II) are those in which:

20 R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

25 R⁴ is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl; and

30 R⁷ is selected from -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ and -N-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰, where n is 0-2;

35 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R⁸ is alkyl, piperidine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: methoxy, ethoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group

29

- consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, hydroxy, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl,
- 5 R⁹ and R¹⁰ are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,
- 10 aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl; except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine
- 15 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (III) are those in which:

- 20 R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;
- 25 R⁴ is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, methoxy, ethoxy, amino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl; and
- 30 R⁷ is selected from -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ and -N-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰, where n is 0-2; m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R⁸ is alkyl, piperidine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is
- 35 optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of:

B

hydroxy, alkoxy and amino, hydroxy, nitro, guanidine, substituted
guanidine, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl containing
from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3
heteroatoms, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl,
5 R⁹ and R¹⁰ are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl
containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl,
substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more
substituents selected from the group consisting of: alkoxy, aryloxy, amino,
oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, nitro, cyano,
10 cycloalkyl, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl;
except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-
furan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.
15
Included among the presently invented compounds of Formula (IV) are
those in which:

R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents
20 selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-
acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing
from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

R⁴ is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents
25 selected from the group consisting of: hydroxy, methoxy, ethoxy, amino,
cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
heteroatoms and C₁-C₁₂aryl; and

R⁷ is hydrogen;
30

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (I) are those
in which:

35 R¹ is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-

3/

acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

10

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶ and -S(O)_nR², where n is 0-2,

15

20

25

30

35

R² is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and R⁵ and R⁶ are independently hydrogen, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl, or R⁵ and R⁶ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 8 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

- 5 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,
 where n is 0-2,
 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the
 10 group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted
 with one or more substituents selected from the group consisting of:
 hydroxy, alkoxy and amino, N -acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted
 15 guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
 heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from
 1 to 3 heteroatoms, halogen, aryl and substituted aryl, cycloalkyl and
 cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, each of said cycloalkyl and
 cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms is optionally substituted with
 20 one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy,
 acyloxy, aryloxy, amino, N -acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$,
 $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing
 from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and
 substituted aryl,
 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,
 25 C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and
 substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,
 R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl
 containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl,
 substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more
 30 substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,
 aryloxy, amino, N -acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino,
 hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,
 35 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,
 C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and
 substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-
furazan-3-ylamine

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

5

Included among the presently invented compounds of Formula (II) are those
in which:

- 10 R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-
acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted
with one or more substituents selected from the group consisting of:
hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing
15 from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms
substituted with one or more substituents selected from the group
consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C_1 -
 C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-
20 acylamino and halogen;
- R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl,
cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or
polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and
25 optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the
number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two
heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring
contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or
more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted
30 alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl,
substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy,
cycloalkyl, alkoxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, $-C(O)OR^2$, -
 $C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$ and $-S(O)_nR^2$,
where n is 0-2,
- 35 R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted
alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and

- 5 R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl, or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,
- 10 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and
- 15 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, where n is 0-2,
- 20 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadine, substituted
- 25 guanadine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, aryl and substituted aryl, cycloalkyl and cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, each of said cycloalkyl and cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms is optionally substituted with
- 30 one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,
- 35 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

35

5 R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl, where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

10 except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

15 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (I) are those in which:

20 R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

25 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and

30

R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$, where n is 0-2,

35 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3

36

heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, aryl and substituted aryl,

5 R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, - $C(O)OR^2$, - $S(O)_nR^2$, - $C(O)NR^2R^3$, - $S(O)_2NR^2R^3$, - NR^2R^3 , nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted

10 cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

15 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (II) are those in which:

20 R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

25 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and

30 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$, where n is 0-2, m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3

heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, aryl and substituted aryl,

R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 -

5 C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, - $C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted
10 cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

15 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Included among the presently invented compounds of Formula (I) are those
20 in which:

R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

25 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and
30

R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,

35 where n is 0-2,
m is 1-8, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,

R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: piperidine, substituted piperidine, phenyl and, substituted phenyl,

5 R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen
10 and aryl;

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

15 Included among the presently invented compounds of Formula (II) are those in which:

R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing
20 from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and
25

30 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,
where n is 0-2,
m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
35 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: piperidine, substituted piperidine, phenyl and, substituted phenyl,

R⁹ is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen and aryl;

and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

10

Included among the novel compounds useful in the present invention are:

4-(4-Phenyl-1-piperidin-4-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine;

15 4-(4-(3-Chloro-phenyl)-1-piperidin-4-yl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)furan-3-ylamine;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine;

4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

20 4-[4-(2-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine;

25 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[4-chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(3-furanyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

30 4-[1-(5-aminopentyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(6-aminoheptyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

35 4-[1-(5-aminopentyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(6-aminoheptyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-amine;

4-[1-(5-aminopentyl)-4-(3-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

5 4-[1-(6-aminohexyl)-4-(3-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[4-phenyl-1-(3-piperidinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

10 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-(3-piperidinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[4-(4-chlorophenyl)-1-(3-piperidinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

15 4-[1-(3-aminopropyl)-4-(2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(3-aminopropyl)-4-(1-piperidinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

20 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;

1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-thiophen-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;

1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-pyridin-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;

25 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-pyridin-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;

1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-furan-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;

30 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;

35 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;

47

- 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-furan-2-yl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 5 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2,3-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 10 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-hydroxy-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 15 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-phenyl-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(5-chloro-thiophen-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(2-amino-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 20 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-amino-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-bromo-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 25 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(1-naphthalenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(thiophen-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 30 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3,5-dichloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 35 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-biphenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-(2,4-dichlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 5 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-(2-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- (2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenyl)methanol;
- 10 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-4-chlorophenol;
- 4-(1-ethyl-7-[[3-(methylamino)-1-pyrroldinyl]carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 15 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(4-methylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-(1-benzothien-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 20 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(4-piperidinyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 25 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-piperidinyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 30 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-N-[2-[(phenylmethyl)amino]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 35 3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol;

- 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)benzonitrile;
- 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-phenyl-1-piperidin-4-yl]-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 5 4-(4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-piperidin-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 10 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-N-[3-(dimethylamino)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 15 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-bromophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1-(4-piperidinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 20 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(4-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[(4-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 25 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(2-aminoethyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 30 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(3-pyrrolidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(2S)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 35 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(3-piperidin-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

124

- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-methyl-N-(1-methyl-4-piperidinyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 N-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)methyl]-N,1-dimethyl-4-piperidinamine;
 5 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[2-(4-piperidinyl)ethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-{1-(4-aminobutyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-(7-[(2R)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 10 4-{1-(4-aminobutyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-(1-(4-aminobutyl)-7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 15 4-{1-ethyl-7-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-(1-ethyl-7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]methyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 (3-amino-2,2-dimethylpropyl)[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)methyl]amine;
 20 4-(7-[[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]methyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-(1-ethyl-7-[[2-(methylamino)ethyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 25 4-{1-ethyl-4-phenyl-7-[(2-[(phenylmethyl)amino]ethyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-{1-ethyl-4-phenyl-7-[(3-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-(7-[(5-aminopentyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 30 4-(7-[[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 1-(4-aminobutyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-N-{2-[(phenylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 35 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-N-3-pyrrolidinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;

- 4-[7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(7-[(3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl)methyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 5 4-[1-ethyl-7-(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylmethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(1-piperazinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(7-[[2-(dimethylamino)ethyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 10 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[(2R)-2-pyrrolidinylmethyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 15 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-(3-aminopropyl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-N-2-propen-1-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 20 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 25 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(2-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 30 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-[5-chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- N-(1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-pyrrolidinyl)-N-methylacetamide;
- 35 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(dimethylamino)propyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;

36

- 2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl}-4-chlorophenol;
 4-{7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-(2-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 5 4-{7-[(3-(dimethylamino)propyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-{1-ethyl-7-[(3-(4-morpholinyl)propyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 10 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-N-3-pyrrolidinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 4-{7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-{1-cyclopentyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 15 4-{1-ethyl-7-[(3-(methylamino)propyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-{1-ethyl-7-[(3-hydrazinopropyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 2-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]propyl)amino]ethanol;
 20 4-{1-ethyl-7-[(3-(hydroxyamino)propyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 (3R)-1-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)carbonyl]-3-pyrrolidinol;
 25 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(diethylamino)propyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(2-methyl-1-piperidinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 4-{1-methyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 30 4-{7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-{1-butyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 35 4-{7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-butyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

- 4-[7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- N-(2-aminoethyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 5 4-{1-(4-aminophenyl)-7-[(3-amino-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 1-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)-3-(4-morpholinyl)-2-propanol;
- N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-4-piperidinecarboxamide;
- 10 4-[7-[(3-(dimethylamino)-1-pyrroldinyl)carbonyl]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(1-ethyl-7-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 15 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[2-(1-methyl-2-pyrroldinyl)ethyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 1-(1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one;
- 20 1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-piperidinecarboxamide;
- (2-aminoethyl)(2-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)ethylamine;
- 25 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[2-(1-piperazinyl)ethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(7-[[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate;
- 4-(1-ethyl-7-[[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 30 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[3-(1-piperazinyl)propyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[2-(1-piperidinyl)ethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate;
- 35 (3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methanamine;

- 3-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)propyl)amino]-1,2-propanediol;
 N-(3-amino-2-hydroxypropyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 5 N-(2-amino-3-hydroxypropyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 N-(3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenyl)-N'-phenylurea;
 3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)-1-propanol;
 10 (4-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl)-2-piperazinyl)methanol;
 4-[1-ethyl-7-[(3-[(methyloxy)methyl]-1-piperazinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 15 4-(7-[(3-[(2,4-bis(methyloxy)phenyl)methyl]amino)propyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 (2S)-2-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)propyl)amino]-4-methyl-1-pentanol;
 diethyl 1-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-hydroxy-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl]-1,2-hydrazinedicarboxylate; and
 20 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-[(3-[(2-(4-(methyloxy)phenyl)ethyl]amino)propyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)-2-methyl-3-butyn-2-ol;
 25 and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof.

Compounds of Formula (I) are included in the pharmaceutical compositions of the invention and used in the methods of the invention. The compound 4-[1-ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine is also included in the methods of the invention.

By the term "protected hydroxy" or "protected -OH" as used herein, is meant the alcoholic or carboxylic-OH groups which can be protected by conventional blocking groups in the art such as described in "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, New York. Compounds containing protected hydroxy groups may also be useful as

49

Intermediates in the preparation of the pharmaceutically active compounds of the invention.

By the term "aryl" as used herein, unless otherwise defined, is meant a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 1 to 14 carbon atoms and optionally containing from one to five heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 1 the aromatic ring contains at least four heteroatoms, when the number of carbon atoms is 2 the aromatic ring contains at least three heteroatoms, when the number of carbons is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom.

By the term "C₁-C₁₂aryl" as used herein, unless otherwise defined, is meant phenyl, naphthalene, 3,4-methylenedioxyphenyl, pyridine, biphenyl, quinoline, pyrimidine, quinoxaline, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, imidazole, indole, indene, pyrazine, 1,3-dihydro-2H-benzimidazol, benzothiohene and tetrazole.

The term "substituted" as used herein, unless otherwise defined, is meant that the subject chemical moiety has one or more substituents selected from the group consisting of: -CO₂R²⁰, aryl, -C(O)NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂R²⁰, hydroxyalkyl, alkoxy, -C(O)NR²¹R²², acyloxy, alkyl, amino, methylamino, nitrile, acetamide, urea, alkylurea, benzoate, sulfonamide, benzoateurea, alkoxyalkylamide, alkoxyC₁-C₁₂aryl, triphenylalkyl, cyclohexyl, C₁-C₁₂arylalkylurea, C₁-C₁₂aryl, haloC₁-C₁₂aryl, dimethylamino, N-acylamino, hydroxy, -(CH₂)_gC(O)OR²³, -S(O)_nR²³, nitro, tetrazole, cyano, oxo, halogen and trifluoromethyl, where g is 0-6, R²³ is hydrogen or alkyl, R²⁰ is selected from hydrogen, C₁-C₄alkyl, aryl and trifluoromethyl, and R²¹ and R²² are independently selected from hydrogen, C₁-C₄alkyl, aryl and trifluoromethyl, and n is 0-2.

By the term "alkoxy" as used herein is meant -Oalkyl where alkyl is as described herein including -OCH₃ and -OC(CH₃)₂CH₃.

The term "cycloalkyl" as used herein unless otherwise defined, is meant a nonaromatic, unsaturated or saturated, cyclic or polycyclic C₃-C₁₂.

Examples of cycloalkyl and substituted cycloalkyl substituents as used herein include: cyclohexyl, 4-hydroxy-cyclohexyl, 2-ethylcyclohexyl, propyl 4-methoxycyclohexyl, 4-methoxycyclohexyl, 4-carboxycyclohexyl, cyclopropyl and cyclopentyl.

The term "cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms" and the term "cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms" as used herein unless otherwise

50

defined, is meant a nonaromatic, unsaturated or saturated, cyclic or polycyclic ring containing from 1 to 12 carbons and containing from one to four heteroatoms or from one to three heteroatoms (respectively), provided that when the number of carbon atoms is 1 the aromatic ring contains at least four heteroatoms (applicable only where "cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms" is indicated), when the number of carbon atoms is 2 the aromatic ring contains at least three heteroatoms, when the number of carbon atoms is 3 the nonaromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the nonaromatic ring contains at least one heteroatom.

Examples of cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms and substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms as used herein include: piperidyl, piperidine, pyrrolidine, 3-methylaminopyrrolidine, piperaziny, tetrazole, hexahydrodiazepine and morpholine.

By the term "acyloxy" as used herein is meant $-\text{OC}(\text{O})\text{alkyl}$ where alkyl is as described herein. Examples of acyloxy substituents as used herein include: $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ and $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

By the term "N-acylamino" as used herein is meant $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$, where alkyl is as described herein. Examples of N-acylamino substituents as used herein include: $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ and $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

By the term "aryloxy" as used herein is meant $-\text{Oaryl}$ where aryl is phenyl, naphthyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, pyridyl or biphenyl optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, trifluoromethyl, acyloxy, amino, N-acylamino, hydroxy, $-(\text{CH}_2)_g\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{25}$, nitro, cyano, halogen and protected $-\text{OH}$, where g is 0-6, R^{25} is hydrogen or alkyl, and n is 0-2. Examples of aryloxy substituents as used herein include: phenoxy, 4-fluorophenyloxy and biphenyloxy.

By the term "heteroatom" as used herein is meant oxygen, nitrogen or sulfur.

By the term "halogen" as used herein is meant a substituent selected from bromide, iodide, chloride and fluoride.

By the term "alkyl" and derivatives thereof and in all carbon chains as used herein, including alkyl chains defined by the term $-(\text{CH}_2)_n$, $-(\text{CH}_2)_m$ and the like, is meant a linear or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain, and unless otherwise defined, the carbon chain will contain from 1 to 12 carbon atoms. Examples of alkyl and substituted alkyl substituents as used herein include: $-\text{CH}_3$, -

51

CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂-CF₃, -C≡C-C(CH₃)₃, -C≡C-CH₂-OH, cyclopropylmethyl, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-NH₂, -C≡C-C₆H₅, -C≡C-C(CH₃)₂-OH, -CH₂-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH₂-OH, piperidinylmethyl, methoxyphenylethyl, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂,
 5 -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH=CH₂, and -C≡C-CH₃.

By the term "treating" and derivatives thereof as used herein, is meant prophylactic and therapeutic therapy.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as though fully set
 10 forth.

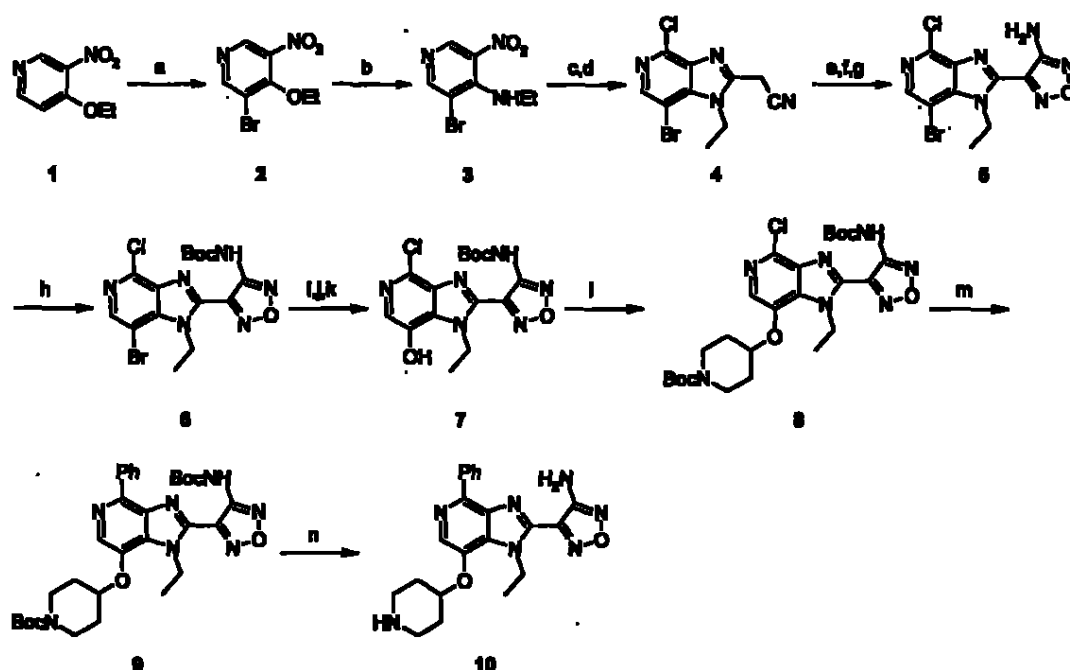
As used herein, the term "effective amount" and derivatives thereof means that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically
 15 effective amount" and derivatives thereof means any amount which, as compared to a corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological
 20 function.

Compounds of Formula (I) are included in the pharmaceutical compositions of the invention and used in the methods of the invention. Where a -COOH or -OH group is present, pharmaceutically acceptable esters can be employed, for example methyl, ethyl, pivaloyloxymethyl, and the like for -COOH, and acetate
 25 maleate and the like for -OH, and those esters known in the art for modifying solubility or hydrolysis characteristics, for use as sustained release or prodrug formulations.

The novel compounds of Formulas I, II, III and IV are prepared as shown in Schemes 1 to 13 below, or by analogous methods, wherein the 'Het' and 'R' substituents are as defined in Formulas I, II, III and IV respectively and provided
 30 that the 'Het' and 'R' substituents do not include any such substituents that render inoperative the processes of Schemes 1 to 13. All of the starting materials are commercially available or are readily made from commercially available starting materials by those of skill in the art.

35

Scheme 1



- (a) Br_2 , NaOAc; (b) Et_2NH , EtOH; (c) SnCl_2 , HCl; (d) ethyl cyanoacetate, 190 °C; (e) NaNO_2 , HCl; (f) NH_2OH ; (g) Et_3N , dioxane; (h) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, pyridine; (i) $n\text{-BuLi}$, THF; (j) $\text{B}(\text{OMe})_3$; (k) H_2O_2 , NaOH; (l) 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate, DEAD, polymer bound PPh_3 , CH_2Cl_2 ; (m) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 , EtOH/toluene; (n) TFA, CH_2Cl_2 .

Compounds of Formula (I) can be prepared in a manner analogous to those shown in Scheme 1. Bromination of 3-nitro-4-ethoxy pyridine (1-Scheme 1) using bromine buffered in sodium acetate gives 3-bromo-4-(ethoxy)-5-nitropyridine (2-Scheme 1). Other alternative methods exist and are known to those skilled in the art for carrying out this transformation. A compilation of these methods can be found in standard organic synthesis texts such as Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y. (1989). The ethoxy group is then displaced by a primary amine such as ethyl amine in a polar solvent such as ethanol to give compounds such as 3-Scheme 1. In the case liquid amines, the reaction can be carried out in the absence of solvent. The reduction of the nitro group with concomitant introduction of the chloro group is achieved using tin (II) chloride according to the method described by Kelley *et al.* *J. Med. Chem.* 1985, 38(20), 4131-34. The corresponding 5-bromo-2-chloro diaminopyridine is condensed with an appropriate acid or ester such as ethyl cyanoacetate. Continued heating affects

53

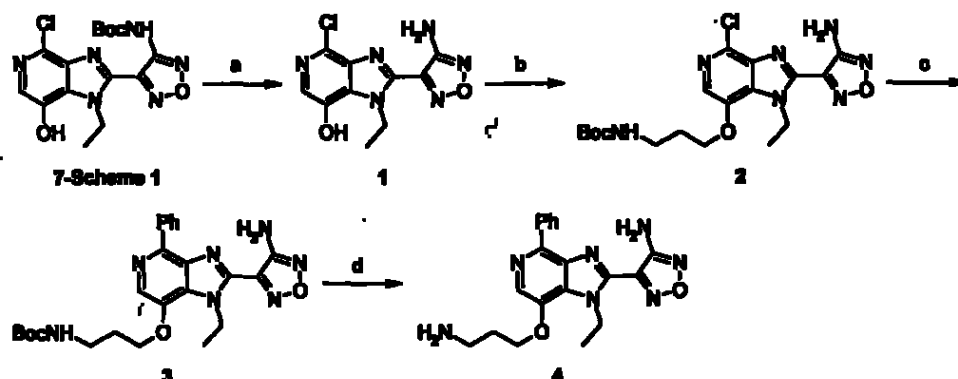
a cyclodehydration reaction to give imidazopyridines such as 4-Scheme 1.

Reaction with NaNO_2 in concentrated HCl following by reaction with hydroxylamine gives a bis-oxime that cyclodehydrates in the presence of an appropriate base such as triethylamine to give an aminofurazan such as 5-Scheme 1. The amino group is

- 5 protected by reacting with di-*t*-butyldicarbonate to give the corresponding *t*-butyl carbamate, 6-Scheme 1. Many different protecting groups are available to one skilled in the art and can be used here as long as they do not interfere with the processes listed herein. The hydroxyl group is introduced by generating an aryl anion by halogen-metal exchange using a suitable base such as *n*-butyl lithium,
- 10 reacting the anion with an appropriate boron electrophile such as trimethyl borate and oxidizing the resulting aryl boronate with an appropriate oxidizing agent such as hydrogen peroxide in aqueous base to give imidazopyridinols such as 7-Scheme 1. Etherification of the imidazopyridinol is carried out with an appropriate alcohol such as 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate using the methods
- 15 described by Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 to give ethers such as 8-Scheme 1. Subsequent reaction with an aryl boronic acid such as phenyl boronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent mixture such as toluene and ethanol gives the corresponding aryl compound such as 9-Scheme 1.
- 20 Removal of the protecting groups is achieved using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride giving compounds of Formula (I) such as 10-Scheme 1.

Scheme 2

25



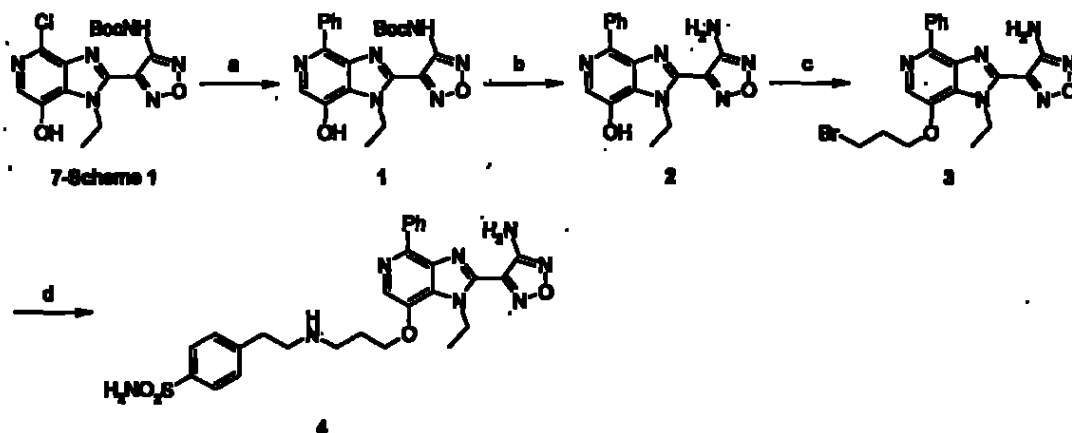
(a) TFA, CH_2Cl_2 ; (b) 1,1-dimethylethyl (3-bromopropyl)carbamate, Cs_2CO_3 , DMF; (c) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 , dioxane; (d) TFA, CH_2Cl_2 .

54

Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared starting with an intermediate such as 7-Scheme 1. Removal of the protecting groups using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride gives an imidazopyridinol such as 1-Scheme 2. The phenolic -OH is deprotonated using a mild base such as Ca_2CO_3 and then alkylated with an appropriate electrophile such as 1,1-dimethylethyl (3-bromopropyl)carbamate in a polar solvent such as DMF to give the corresponding ether such as 2-Scheme 2. Subsequent reaction with an aryl boronic acid such as phenyl boronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent such as dioxane gives the corresponding aryl compound such as 3-Scheme 2. Removal of the protecting groups is achieved using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride giving compounds of Formula (I) such as 4-Scheme 2.

15

Scheme 3

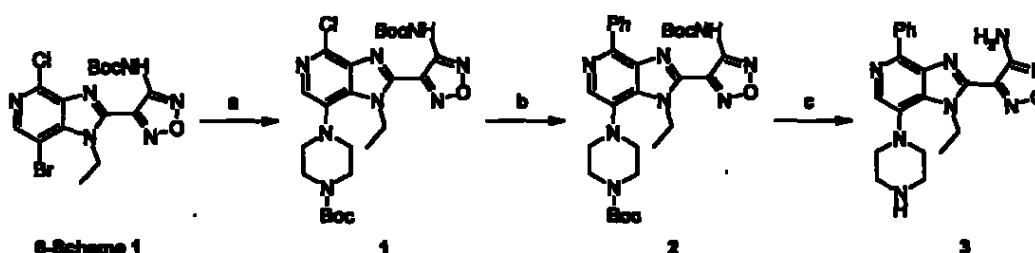


20 (a) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 , dioxane; (b) TFA, CH_2Cl_2 ; (c) dibromopropane, Ca_2CO_3 , DMF; (d) 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide, DMSO, 95 °C.

25 Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared starting from an intermediate such as 7-Scheme 1. Reaction with an aryl boronic acid such as phenyl boronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent such as dioxane gives the corresponding aryl

- compound such as 1-Scheme 3. Removal of the protecting groups using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride gives an imidazopyridinol such as 2-Scheme 3. The phenolic -OH is deprotonated using a mild base such as Cs_2CO_3 and then alkylated with an appropriate electrophile such as dibromopropane in a polar solvent such as DMF to give the corresponding ether such as 3-Scheme 3. Heating with an appropriate nucleophile such as 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide in polar solvent such as dimethyl sulfoxide gives compounds of Formula (I) such as 4-Scheme 3.

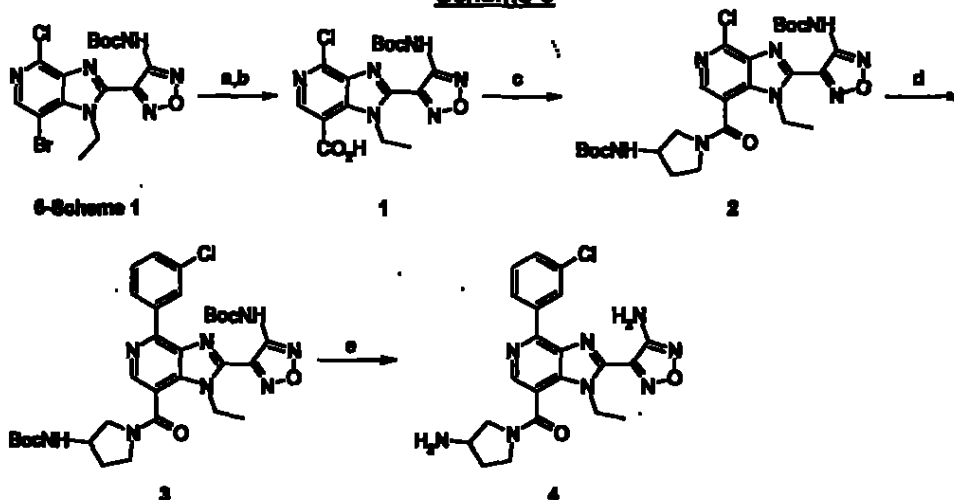
10

Scheme 4

- (a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, xantphos, 1,1-dimethylethyl 1-piperazinecarboxylate; (b) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$, toluene/EtOH; (c) TFA, CH_2Cl_2 .

- Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared starting from intermediate 6-Scheme 1. Reaction with an amine such as 1,1-dimethylethyl 1-piperazinecarboxylate in the presence of a catalyst, preferably $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ following the method of Buchwald *et al.* *J. Org. Chem.* 2003, 68(25), 9563-73 gives the corresponding compound such as 1-Scheme 4. Reaction with an aryl boronic acid such as phenyl boronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent mixture such as toluene and EtOH gives the corresponding aryl compound such as 2-Scheme 4. Removal of the protecting groups is achieved using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride giving compounds of Formula (I) such as 3-Scheme 4.

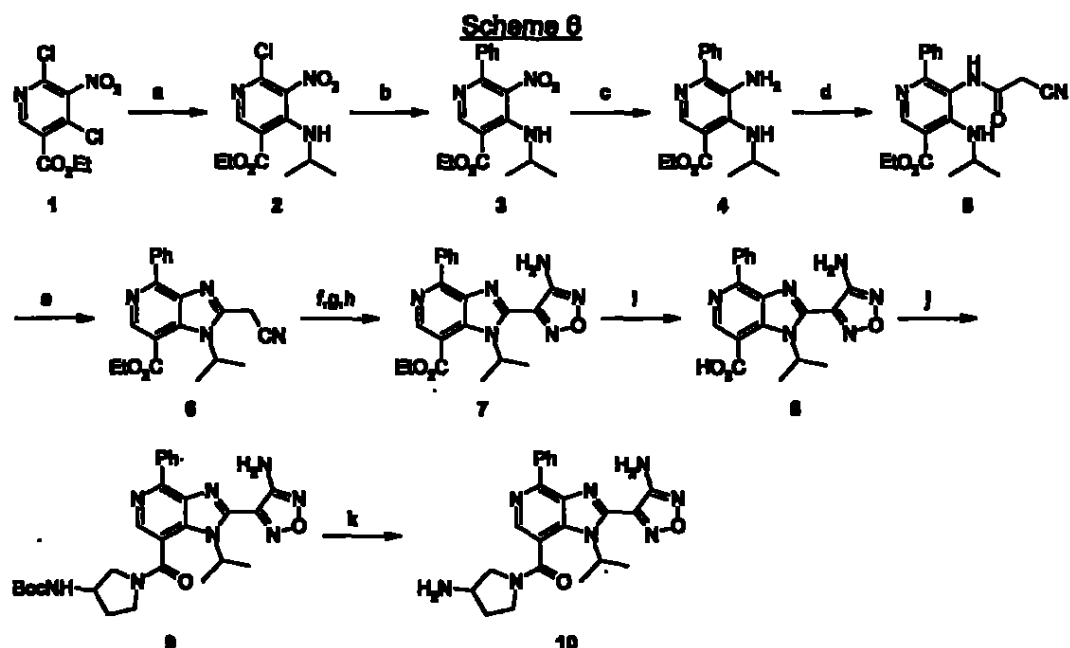
Scheme 5



- (a) $n\text{-BuLi}$, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) CO_2 ; (c) 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate, EDCI, HOAt, NMM; (d) (3-chlorophenyl)boronic acid, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$; (e) TFA, CH_2Cl_2 .

Alternatively, compounds of Formula (I) can prepared starting from intermediate 6-Scheme 1. Selective halogen metal exchange of the bromine using a suitable base such as $n\text{-BuLi}$ in a suitable solvent such as THF at low temperatures generates the aryl anion which is quenched with CO_2 to give the corresponding carboxylic acid such as 1-Scheme 5. The acid is activated with a suitable reagent such as EDCI in the presence of a base such as N -methylmorpholine and is condensed with a suitable amine such as 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate to give the corresponding amide such as 3-Scheme 5. Other alternative methods exist and are known to those skilled in the art for carrying out this transformation. A compilation of these methods can be found in standard organic synthesis texts such as Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y.(1989). Reaction with an aryl boronic acid such as (3-chlorophenyl)boronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent such as toluene gives compounds such as 3-Scheme 5. Removal of the protecting groups is achieved using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride giving compounds of Formula (I) such as 4-Scheme 5.

57



- (a) H-PrNH_2 ; (b) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , toluene; (c) H_2 , 10% Pd/C , 1 atm, EtOH; (d) cyanoacetic acid, EDCI, DMF; (e) AcOH, reflux; (f) NaNO_2 , HCl; (g) NH_2OH ; (h) Et_3N , dioxane; (i) 6N NaOH, MeOH; (j) 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate, EDCI, HOAt, NMM, DMF; (k) TFA, CH_2Cl_2 .

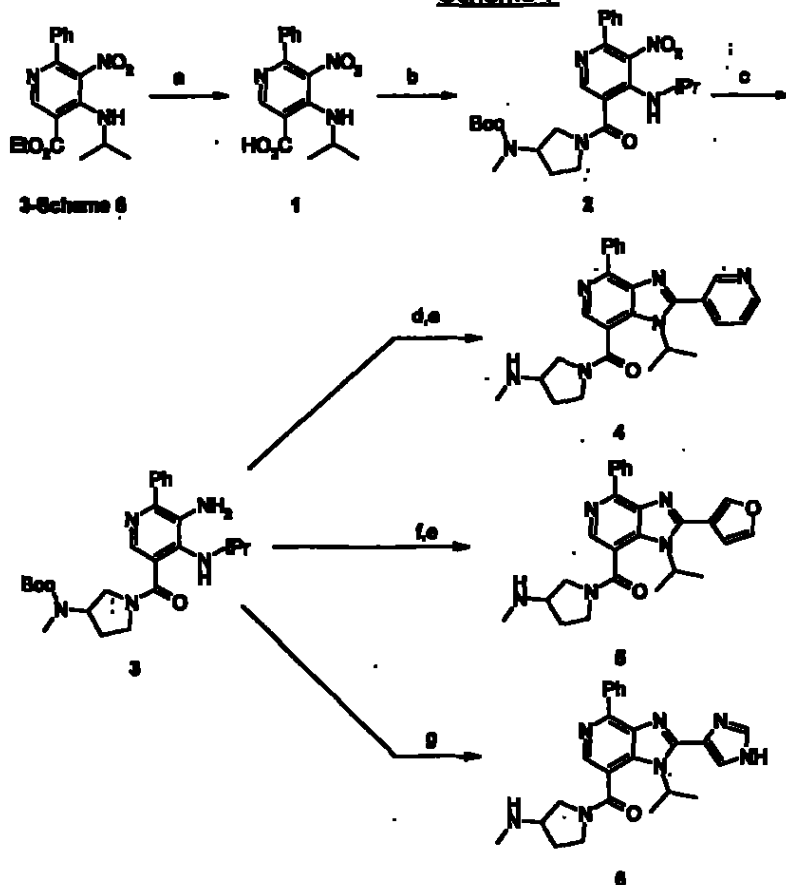
Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared in a manner analogous to that shown in Scheme 6. Ethyl 4,6-dichloro-5-nitro-3-pyridinecarboxylate, prepared according to Sanchez *et al. J. Heterocycl. Chem.* 1993, 30(4), 855-860, is reacted with an appropriate primary amine such as isopropyl amine to give a secondary amine such as 2-Scheme 6. Reaction with an aryl boronic acid such as phenylboronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent such as toluene gives the corresponding aryl compound such as 3-Scheme 6. The nitro group is reduced using hydrogen gas at a suitable pressure such as 1 atmosphere in the presence of a suitable catalyst such as 10% Pd on carbon in a suitable solvent such as EtOH to give the corresponding diaminopyridine such as 4-Scheme 6. Other alternative methods exist and are known to those skilled in the art for carrying out this transformation. A compilation of these methods can be found in standard organic synthesis texts such as Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y. (1989). The pyridyldiamine is condensed with cyanoacetic acid that has been activated by a suitable reagent such as EDCI in a polar solvent such as DMF.

58

- Heating the resulting amide such as 5-Scheme 6 in an acidic solvent such as acetic acid affects a cyclodehydration reaction to give the corresponding imidazopyridine such as 6-Scheme 6. Reaction with NaNO_2 in concentrated HCl following by reaction with hydroxylamine gives a bis-oxime that cyclodehydrates in the presence of an appropriate base such as triethylamine to give an aminofurazan such as 7-Scheme 6. Saponification of the ester using a base such as 6N NaOH in a suitable polar solvent such as MeOH gives the corresponding acid such as 8-Scheme 6. The acid is activated by suitable reagents such as EDCI and HOAT in the presence of a suitable base such as N-methyl morpholine in a polar solvent such as DMF and condensed with an appropriate amine such as 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate to give the corresponding amide such as 9-Scheme 6. The protecting groups are removed using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride to give compounds of Formula (I) such as 10-Scheme 6.

15

Scheme 7



59

(a) 6N NaOH, EtOH; (b) 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidiny)carbamate, EDC, HOAT, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) H₂, 10% Pd/C, MeOH; (d) nicotinoyl chloride, Et₃N, CH₂Cl₂; (e) TFA; (f) furan carboxylic acid, EDC, HOAT, DMF; (g) 1H-imidazole-4-carbaldehyde, EtOH/Toluene, reflux.

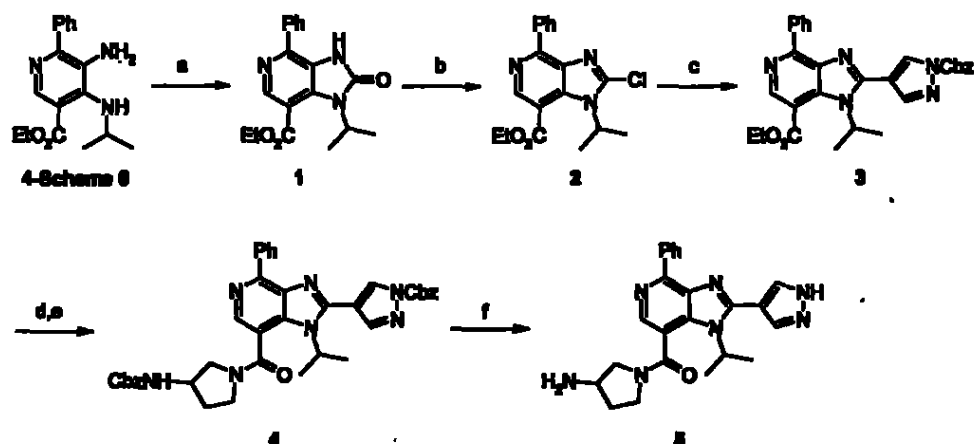
5

Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared starting with Intermediate 3-Scheme 6. Saponification of the ester using a base such as 6N NaOH in a suitable polar solvent such as EtOH gives the corresponding acid such as 1-Scheme 7. The acid is activated by suitable reagents such as EDC and HOAT in the presence of a suitable base such as Et₃N in a polar solvent such as CH₂Cl₂ and condensed with an appropriate amine such as 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidiny)carbamate to give the corresponding amide such as 2-Scheme 7. The nitro group is reduced using hydrogen gas at a suitable pressure such as 1 atmosphere in the presence of a suitable catalyst such as 10% Pd on carbon in a suitable solvent such as MeOH to give the corresponding diaminopyridine such as 3-Scheme 7. The pyridyldiamine is condensed with a suitable acid chloride such as nicotinoyl chloride in the presence of a suitable base such as Et₃N in a suitable solvent such as CH₂Cl₂. The resulting amide is heated in the presence of a Lewis or protic acid such as TFA to affect a cyclodehydration with concomitant removal of the protecting groups to give compounds of Formula (I) such as 4-Scheme 7. Alternatively, a suitable diaminopyridine such as 3-Scheme 7 is condensed with a suitable acid such as furan carboxylic acid that has been activated by a suitable reagents such as EDC and HOAT in a polar solvent such as DMF. The resulting amide is heated in the presence of a Lewis or protic acid such as TFA to affect a cyclodehydration to give compounds of Formula (I) such as 5-Scheme 7. Alternatively, the pyridyldiamine is heated with a suitable aldehyde such as 1H-imidazole-4-carbaldehyde in an suitable solvent system such as EtOH/toluene to give compounds of Formula (I) such as 6-Scheme 7.

25

60

Scheme 8

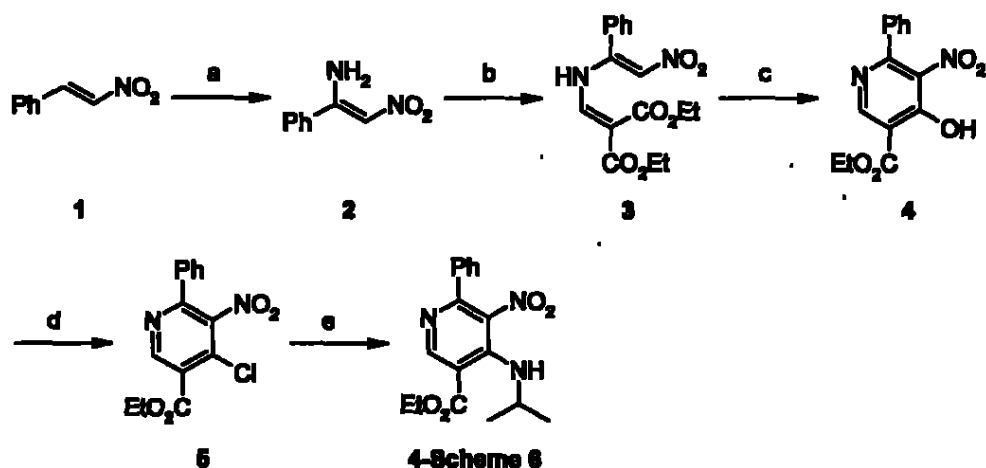


- (a) triphosgene, toluene; (b) POCl_3 , HCl ; (c) phenylmethyl 4-(trimethylstannanyl)-1H-pyrazole-1-carboxylate, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, reflux; (d) 6N NaOH , EtOH ; (e) phenylmethyl 3-pyrrolidinylcarbamate, EDC, HOAT, Et_3N , DMF; (f) H_2 , 10% Pd/C , EtOH

Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared from Intermediate 4-Scheme 8. The imidazopyridinone such as 1-Scheme 8 is prepared by condensing a diaminopyridine such as 4-Scheme 6 with a suitable reagent such as triphosgene. Treatment with a halogenating reagent such as POCl_3 gives the corresponding halo-imidazopyridine such as 2-Scheme 8. Reaction with an aryl boronic acid or aryl stannane such as phenylmethyl 4-(trimethylstannanyl)-1H-pyrazole-1-carboxylate in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium in a suitable solvent such as THF gives the corresponding aryl compound such as 3-Scheme 8. Saponification of the ester using a base such as 6N NaOH in a suitable polar solvent such as EtOH gives the corresponding acid. The acid is activated by suitable reagents such as EDC and HOAT in the presence of a suitable base such as Et_3N in a polar solvent such as DMF and condensed with an appropriate amine such as phenylmethyl 3-pyrrolidinylcarbamate to give the corresponding amide such as 4-Scheme 8. The protecting groups are removed under hydrogenolysis conditions using a catalyst such as 10% Pd/C in a suitable solvent such as EtOH to give compounds of Formula (I) such as 5-Scheme 8.

67

Scheme 9

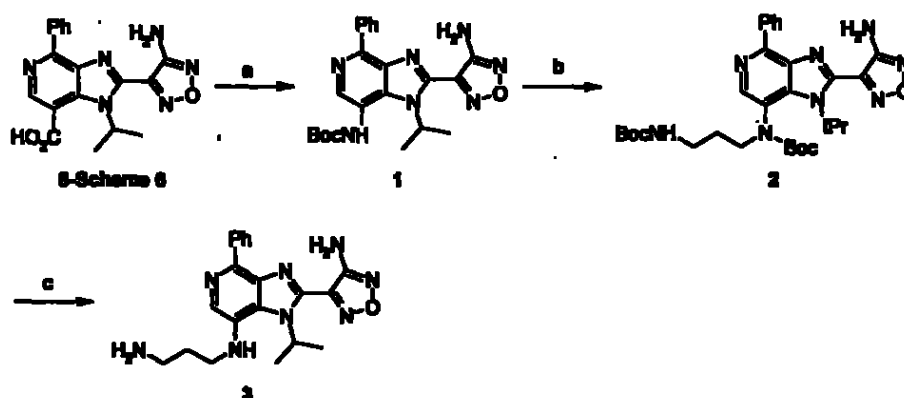


(a) methoxyamine, Et_3N , potassium *t*-butoxide; (b) diethyl

5 [(ethyloxy)methylidene]propanedioate; (c) diphenyl ether, heat; (d) POCl_3 ; (e) iPrNH_2 .

Alternatively, an intermediate like 4-Scheme 6 can be prepared in a manner analogous to those shown in Scheme 9. A suitable nitro-enamine such as 2-Scheme 9 is prepared by condensing a suitable nitroalkane such as 1-Scheme 9 with methoxyamine in the presence of a suitable base such as potassium *t*-butoxide and Et_3N . A 1,4-addition to diethyl [(ethyloxy)methylidene]propanedioate gives the corresponding enamine such as 3-Scheme 9. Heating in a suitable solvent such as diphenyl ether gives a substituted pyridine such as 4-Scheme 9. Treatment with a chlorination agent such as POCl_3 gives the corresponding pyridyl chloride such as 5-Scheme 9. Treatment with an appropriate primary amine such as *i*-propyl amine gives an intermediate such as 4-Scheme 6 which can be used to prepare compounds of Formula (I).

Scheme 10

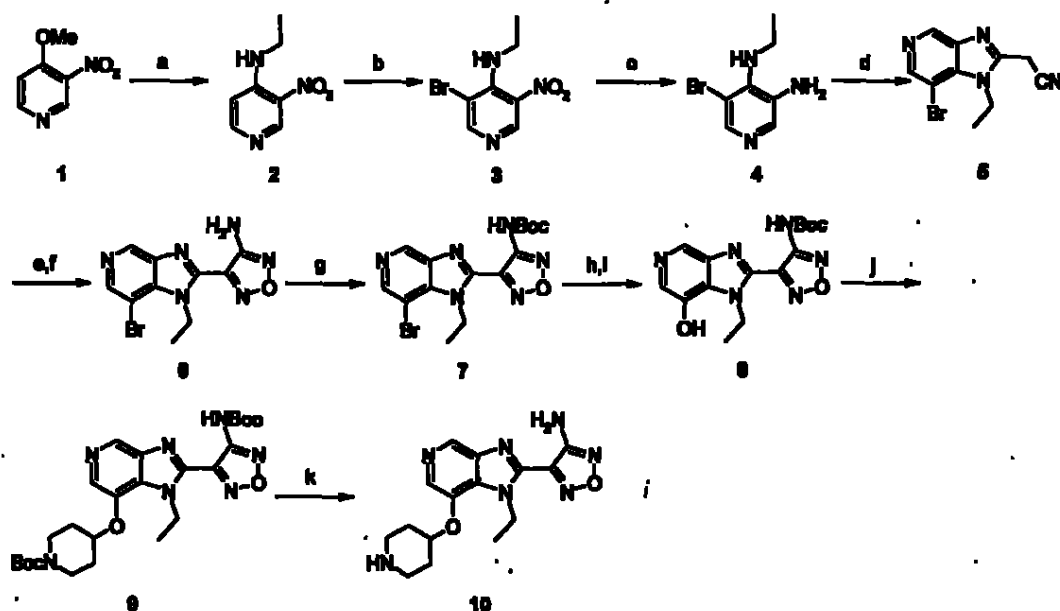


(a) DPPA, Et_3N , $t\text{BuOH}$; (b) 1,1-dimethylethyl (3-bromopropyl)carbamate, Ca_2CO_3 , DMF; (c) TFA, CH_2Cl_2 .

Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared from intermediate 8-Scheme 6. Treatment of the acid with diphenylphosphoryl azide in a suitable solvent such as t -butanol affects a Curtius rearrangement to give a protected amine such as 1-Scheme 10. Other alternative methods exist and are known to those skilled in the art for carrying out this transformation. A compilation of these methods can be found in standard organic synthesis texts such as Hassner and Stumer, "Organic Syntheses Based On Name Reactions and Unnamed Reactions," Pergamon, N.Y. (1994). Deprotection with a mild base such as Ca_2CO_3 in a suitable solvent such as DMF followed by alkylation with a suitable alkyl halide such as 1,1-dimethylethyl (3-bromopropyl)carbamate gives the corresponding protected amine such as 2-Scheme 10. The protecting groups are removed using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride to give compounds of Formula (I) such as 3-Scheme 10.

63

Scheme 11

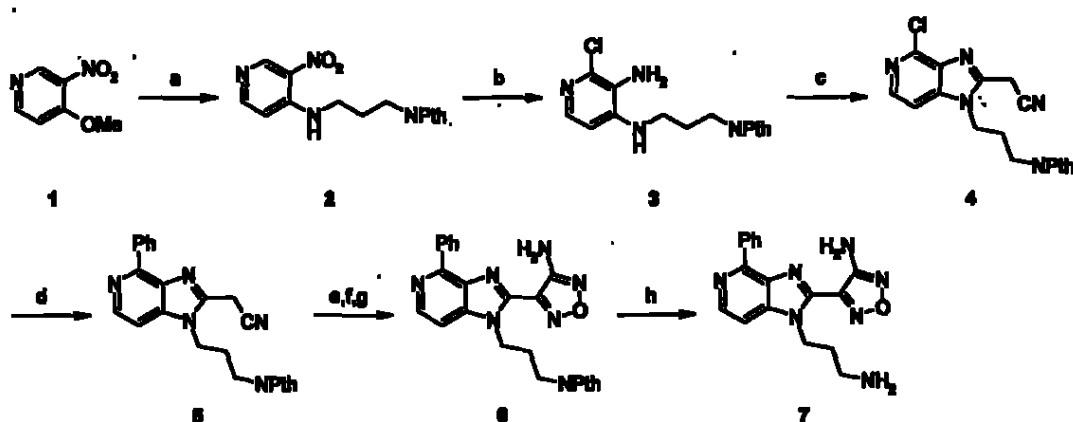


- 5 (a) EtNH_2 ; (b) Br_2 , NaOAc , AcOH ; (c) Fe powder, AcOH ; (d) ethyl cyanoacetate, 190°C ; (e) NaNO_2 ; (f) NH_2OH ; (g) di-*t*-butyldicarbonate, DMAP, pyridine; (h) $1-n\text{-BuLi}$, $11-B(\text{OMe})_3$; (i) H_2O_2 , NaOH ; (j) 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinacrylate, polymer-bound Ph_3P , DEAD, CH_2Cl_2 ; (k) TFA, CH_2Cl_2 .
- 10 Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared in a manner analogous to that shown in Scheme 11. A suitably substituted pyridine such as 1-Scheme 11 is reacted with a suitable primary amine such as ethyl amine to give the corresponding aminopyridine such as 2-Scheme 11. Bromination of the aminopyridine using bromine buffered in sodium acetate gives the corresponding bromopyridine such as 3-Scheme 11. Reduction of the nitro group can be accomplished using iron powder in acetic acid to give the corresponding diaminopyridine such as 4-Scheme 11. Other alternative methods exist and are known to those skilled in the art for carrying out the previous two transformations. A compilation of these methods can be found in standard organic synthesis texts such as Laroock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH, N.Y.(1989). Condensation with ethyl cyanoacetate followed by cyclodehydration upon continued heating gives the corresponding imidazopyridine such as 5-Scheme 11. Reaction with NaNO_2 in concentrated HCl followed by reaction with hydroxylamine gives a ble-oxime that cyclodehydrates with continued heating to give an aminofurazan

64

such as 6-Scheme 11. The amino group is protected by reacting with di-*t*-butyldicarbonate to give the corresponding *t*-butyl carbamate, 7-Scheme 11. Many different protecting groups are available to one skilled in the art and can be used here as long as they do not interfere with the processes listed herein. The hydroxyl group is introduced by generating an aryl anion by halogen-metal exchange using a suitable base such as *n*-butyl lithium, reacting the anion with an appropriate boron electrophile such as trimethyl borate and oxidizing the resulting aryl boronate with an appropriate oxidizing agent such as hydrogen peroxide in aqueous base to give imidazopyridinol such as 8-Scheme 11. Etherification of the imidazopyridinol is carried out with an appropriate alcohol such as 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate using the methods described by Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 to give ethers such as 9-Scheme 11. Removal of the protecting groups is achieved using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride giving compounds of Formula (I) such as 10-Scheme 11.

Scheme 12

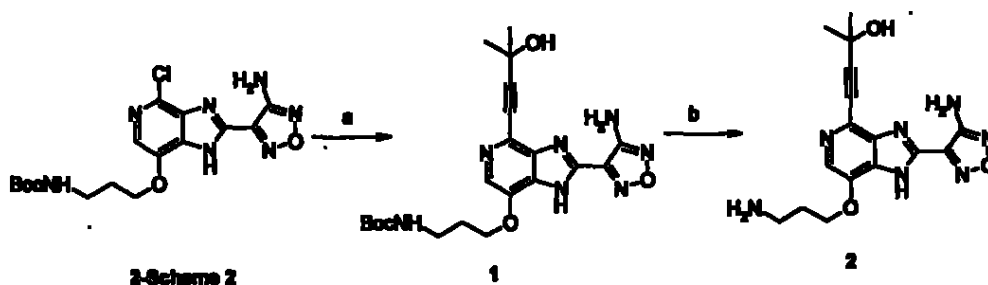


(a) 1-amino-3-phthalimidopropylamine, Et_3N , EtOH ; (b) SnCl_2 , HCl ; (c) ethyl cyanoacetate; (d) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$, toluene; (e) NaNO_2 , HCl ; (f) NH_2OH ; (g) Et_3N , dioxane; (h) hydrazine, THF.

Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared in a manner analogous to those shown in Scheme 12. A suitably substituted pyridine such as 1-Scheme 12 is reacted with a suitable primary amine such as 1-amino-3-phthalimidopropylamine to give the corresponding aminopyridine such as 2-Scheme 11. Reduction of the nitro

group with concomitant introduction of the chloro group is achieved using tin (II) chloride. Condensation with ethyl cyanoacetate followed by cyclodehydration upon continued heating gives the corresponding imidazopyridine such as 4-Scheme 12. Reaction with an aryl boronic acid such as phenylboronic acid in the presence of a catalyst, preferably tetrakis(triphenylphosphino) palladium and a base such as sodium carbonate or triethylamine in a suitable solvent such as toluene gives the corresponding aryl compound such as 5-Scheme 12. Reaction with NaNO_2 in concentrated HCl following by reaction with hydroxylamine gives a bis-oxime that cyclodehydrates with continued heating to give an aminofurazan such as 6-Scheme 12. Removal of the protecting group is achieved using hydrazine in a suitable solvent such as THF giving compounds of Formula (I) such as 7-Scheme 12.

Scheme 13



(a) 2-methyl-3-butyn-2-ol, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, IPr_2NH , dioxane, 100 °C; (b) 30% $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Alternatively, compounds of Formula (I) can be prepared in a manner analogous to that shown in Scheme 13. Treatment of an appropriate aryl halide such as 2-Scheme 2 with an appropriate catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium and a terminal alkyne in the presence of a suitable base such as diisopropylamine in an appropriate solvent such as dioxane gives the corresponding aryl alkyne such as 1-Scheme 13. Removal of the protecting groups is achieved using a protic or Lewis acid such as trifluoroacetic acid in a polar solvent such as methylene chloride giving compounds of Formula (I) such as 2-Scheme 13.

In preparing the presently invented compounds of Formula (II), the following novel intermediates are prepared.

4-(7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine, is an intermediate that can be prepared as described in Example 18 (e).

2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid, is an intermediate that can be prepared as described in Example 98 (g).

In preparing the presently invented compounds of Formula (I), the following novel intermediate is prepared.

Ethyl 4-chloro-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate, is an intermediate that can be prepared as described in Example 98 (d).

The invention also relates to a process for preparing a compound of Formula (I), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, which comprises converting ethyl 4-chloro-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate into a compound of Formula (I), and thereafter optionally preparing a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

The invention also relates to a process for preparing a compound of Formula (II), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, which comprises converting 4-(7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine into a compound of Formula (II), and thereafter optionally preparing a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

The invention also relates to a process for preparing a compound of Formula (II), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, which comprises converting 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid into a compound of Formula (II), and thereafter optionally preparing a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

By the term "co-administering" and derivatives thereof as used herein is meant either simultaneous administration or any manner of separate sequential administration of an AKT inhibiting compound, as described herein, and a further active ingredient or ingredients, known to be useful in the treatment of cancer, including chemotherapy and radiation treatment, or to be useful in the treatment of arthritis. The term further active ingredient or ingredients, as used herein, includes any compound or therapeutic agent known to or that demonstrates advantageous properties when administered to a patient in need of treatment for cancer or arthritis. Preferably, if the administration is not simultaneous, the compounds are administered in a close time proximity to each other. Furthermore, it does not matter if the compounds are administered in the same dosage form, e.g. one

67

compound may be administered topically and another compound may be administered orally.

Typically, any anti-neoplastic agent that has activity versus a susceptible tumor being treated may be co-administered in the treatment of cancer in the present invention. Examples of such agents can be found in *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. DeVita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. A person of ordinary skill in the art would be able to discern which combinations of agents would be useful based on the particular characteristics of the drugs and the cancer involved.

Typical anti-neoplastic agents useful in the present invention include, but are not limited to, anti-microtubule agents such as diterpenoids and vinca alkaloids; platinum coordination complexes; alkylating agents such as nitrogen mustards, oxazaphosphorines, alkylsulfonates, nitrosoureas, and triazenes; antibiotic agents such as anthracyclins, actinomycins and bleomycins; topoisomerase II inhibitors such as epipodophyllotoxins; antimetabolites such as purines and pyrimidine analogues and anti-folate compounds; topoisomerase I inhibitors such as camptothecins; hormones and hormonal analogues; signal transduction pathway inhibitors; non-receptor tyrosine kinase angiogenesis inhibitors; immunotherapeutic agents; proapoptotic agents; and cell cycle signaling inhibitors.

Examples of a further active ingredient or ingredients for use in combination or co-administered with the presently invented AKT inhibiting compounds are chemotherapeutic agents.

Anti-microtubule or anti-mitotic agents are phase specific agents active against the microtubules of tumor cells during M or the mitosis phase of the cell cycle. Examples of anti-microtubule agents include, but are not limited to, diterpenoids and vinca alkaloids.

Diterpenoids, which are derived from natural sources, are phase specific anti-cancer agents that operate at the G₂/M phases of the cell cycle. It is believed that the diterpenoids stabilize the β -tubulin subunit of the microtubules, by binding with this protein. Disassembly of the protein appears then to be inhibited with mitosis being arrested and cell death following. Examples of diterpenoids include, but are not limited to, paclitaxel and its analog docetaxel.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hydroxytax-11-en-9-one 4,10-diacetate 2-benzoate 13-ester with (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserine; is a natural diterpene product isolated from the Pacific yew tree *Taxus brevifolia* and is commercially available as an injectable solution TAXOL®. It is a member of the taxane family of terpenes. It was first isolated in 1971 by Wani et al. J. Am.

68

- Chem. Soc., 93:2325, 1971), who characterized its structure by chemical and X-ray crystallographic methods. One mechanism for its activity relates to paclitaxel's capacity to bind tubulin, thereby inhibiting cancer cell growth. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256: 10435-10441 (1981). For a review of syntheses and anticancer activity of some paclitaxel derivatives see: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.
- 10 Paclitaxel has been approved for clinical use in the treatment of refractory ovarian cancer in the United States (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) and for the treatment of breast cancer (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.) It is a potential candidate for treatment of neoplasms in the skin (Elrzig et al.,
- 15 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) and head and neck carcinomas (Forastiere et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). The compound also shows potential for the treatment of polycystic kidney disease (Woo et al., Nature, 368:750, 1994), lung cancer and malaria. Treatment of patients with paclitaxel results in bone marrow suppression (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy
- 20 Pocket Guide, 1998) related to the duration of dosing above a threshold concentration (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxy-3-phenylisoserine, N-tert-butyl ester, 13-ester with 5 β -20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate, trihydrate; is commercially available as an injectable solution as TAXOTERE®. Docetaxel is indicated for the treatment of breast cancer. Docetaxel is a semisynthetic derivative of paclitaxel q.v., prepared using a natural precursor, 10-deacetyl-baccatin III, extracted from the needle of the European Yew tree. The dose limiting toxicity of docetaxel is neutropenia.

30 Vinca alkaloids are phase specific anti-neoplastic agents derived from the periwinkle plant. Vinca alkaloids act at the M phase (mitosis) of the cell cycle by binding specifically to tubulin. Consequently, the bound tubulin molecule is unable to polymerize into microtubules. Mitosis is believed to be arrested in metaphase with cell death following. Examples of vinca alkaloids include, but are not limited to,

35 vinblastine, vincristine, and vinorelbine.

Vinblastine, vincleukoblastine sulfate, is commercially available as VELBAN® as an injectable solution. Although, it has possible indication as a

69

second line therapy of various solid tumors, it is primarily indicated in the treatment of testicular cancer and various lymphomas including Hodgkin's Disease; and lymphocytic and histiocytic lymphomas. Myelosuppression is the dose limiting side effect of vinblastine.

- 5 Vincristine, vincalkebustine, 22-oxo-, sulfate, is commercially available as ONCOVIN® as an injectable solution. Vincristine is indicated for the treatment of acute leukemias and has also found use in treatment regimens for Hodgkin's and non-Hodgkin's malignant lymphomas. Alopecia and neurologic effects are the most common side effect of vincristine and to a lesser extent myelosuppression and
10 gastrointestinal mucositis effects occur.

- Vinorelbine, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincalkebustine [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:2)(salt)], commercially available as an injectable solution of vinorelbine tartrate (NAVELBINE®), is a semisynthetic vinca alkaloid. Vinorelbine is indicated as a single agent or in combination with other
15 chemotherapeutic agents, such as cisplatin, in the treatment of various solid tumors, particularly non-small cell lung, advanced breast, and hormone refractory prostate cancers. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of vinorelbine.

- Platinum coordination complexes are non-phase specific anti-cancer
20 agents, which are interactive with DNA. The platinum complexes enter tumor cells, undergo, aquation and form intra- and interstrand crosslinks with DNA causing adverse biological effects to the tumor. Examples of platinum coordination complexes include, but are not limited to, cisplatin and carboplatin.

- Cisplatin, cis-diamminedichloroplatinum, is commercially available as
25 PLATINOL® as an injectable solution. Cisplatin is primarily indicated in the treatment of metastatic testicular and ovarian cancer and advanced bladder cancer. The primary dose limiting side effects of cisplatin are nephrotoxicity, which may be controlled by hydration and diuresis, and ototoxicity.

- Carboplatin, platinum, diammine [1,1-cyclobutane-dicarboxylate(2-)-O,O'], is
30 commercially available as PARAPLATIN® as an injectable solution. Carboplatin is primarily indicated in the first and second line treatment of advanced ovarian carcinoma. Bone marrow suppression is the dose limiting toxicity of carboplatin.

- Alkylating agents are non-phase anti-cancer specific agents and strong electrophiles. Typically, alkylating agents form covalent linkages, by alkylation, to
35 DNA through nucleophilic moieties of the DNA molecule such as phosphate, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, and imidazole groups. Such alkylation disrupts nucleic acid function leading to cell death. Examples of alkylating agents include,

but are not limited to, nitrogen mustards such as cyclophosphamide, melphalan, and chlorambucil; alkyl sulfonates such as busulfan; nitrosoureas such as carmustine; and triazines such as dacarbazine.

5 Cyclophosphamide, 2-[bis(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide monohydrate, is commercially available as an injectable solution or tablets as CYTOXAN®. Cyclophosphamide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents, in the treatment of malignant lymphomas, multiple myeloma, and leukemias. Alopecia, nausea, vomiting and leukopenia are the most common dose limiting side effects of
10 cyclophosphamide.

Melphalan, 4-[bis(2-chloroethyl)amino]-L-phenylalanine, is commercially available as an injectable solution or tablets as ALKERAN®. Melphalan is indicated for the palliative treatment of multiple myeloma and non-resectable epithelial carcinoma of the ovary. Bone marrow suppression is the most common
15 dose limiting side effect of melphalan.

Chlorambucil, 4-[bis(2-chloroethyl)amino]benzenebutanoic acid, is commercially available as LEUKERAN® tablets. Chlorambucil is indicated for the palliative treatment of chronic lymphatic leukemia, and malignant lymphomas such as lymphosarcoma, giant follicular lymphoma, and Hodgkin's disease. Bone
20 marrow suppression is the most common dose limiting side effect of chlorambucil.

Busulfan, 1,4-butanediol dimethanesulfonate, is commercially available as MYLERAN® TABLETS. Busulfan is indicated for the palliative treatment of chronic myelogenous leukemia. Bone marrow suppression is the most common dose limiting side effects of busulfan.

25 Carmustine, 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, is commercially available as single vials of lyophilized material as BICNU®. Carmustine is indicated for the palliative treatment as a single agent or in combination with other agents for brain tumors, multiple myeloma, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphomas. Delayed myelosuppression is the most common dose limiting side effects of
30 carmustine.

Dacarbazine, 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide, is commercially available as single vials of material as DTIC-Dome®. Dacarbazine is indicated for the treatment of metastatic malignant melanoma and in combination with other agents for the second line treatment of Hodgkin's Disease. Nausea,
35 vomiting, and anorexia are the most common dose limiting side effects of dacarbazine.

71

Antibiotic anti-neoplastics are non-phase specific agents, which bind or intercalate with DNA. Typically, such action results in stable DNA complexes or strand breakage, which disrupts ordinary function of the nucleic acids leading to cell death. Examples of antibiotic anti-neoplastic agents include, but are not limited to, actinomycins such as dactinomycin, anthracyclins such as daunorubicin and doxorubicin; and bleomycins.

Dactinomycin, also known as Actinomycin D, is commercially available in injectable form as COSMEGEN®. Dactinomycin is indicated for the treatment of Wilms' tumor and rhabdomyosarcoma. Nausea, vomiting, and anorexia are the most common dose limiting side effects of dactinomycin.

Daunorubicin, (8S-cis)-8-acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride, is commercially available as a liposomal injectable form as DAUNOXOME® or as an injectable as CERUBIDINE®. Daunorubicin is indicated for remission induction in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia and advanced HIV associated Kaposi's sarcoma. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of daunorubicin.

Doxorubicin, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxohexopyranosyl)oxy]-8-glycolyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride, is commercially available as an injectable form as RUBEX® or ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicin is primarily indicated for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia, but is also a useful component in the treatment of some solid tumors and lymphomas. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of doxorubicin.

Bleomycin, a mixture of cytotoxic glycopeptide antibiotics isolated from a strain of *Streptomyces verticillius*, is commercially available as BLENOXANE®. Bleomycin is indicated as a palliative treatment, as a single agent or in combination with other agents, of squamous cell carcinoma, lymphomas, and testicular carcinomas. Pulmonary and cutaneous toxicities are the most common dose limiting side effects of bleomycin.

Topoisomerase II inhibitors include, but are not limited to, epipodophyllotoxins.

Epipodophyllotoxins are phase specific anti-neoplastic agents derived from the mandrake plant. Epipodophyllotoxins typically affect cells in the S and G₂ phases of the cell cycle by forming a ternary complex with topoisomerase II and DNA causing DNA strand breaks. The strand breaks accumulate and cell death

follows. Examples of epipodophyllotoxins include, but are not limited to, etoposide and teniposide.

5 Etoposide, 4'-demethyl-epipodophyllotoxin 9[4,8-O-(R)-ethylidene-β-D-glucopyranoside], is commercially available as an injectable solution or capsules as VePESID® and is commonly known as VP-16. Etoposide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of testicular and non-small cell lung cancers. Myelosuppression is the most common side effect of etoposide. The incidence of leucopenia tends to be more severe than thrombocytopenia.

10 Teniposide, 4'-demethyl-epipodophyllotoxin 9[4,8-O-(R)-ethyldene-β-D-glucopyranoside], is commercially available as an injectable solution as VUMON® and is commonly known as VM-26. Teniposide is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia in children. Myelosuppression is the most common dose limiting side effect of teniposide. Teniposide can induce both leucopenia and thrombocytopenia.

15 Antimetabolite neoplastic agents are phase specific anti-neoplastic agents that act at S phase (DNA synthesis) of the cell cycle by inhibiting DNA synthesis or by inhibiting purine or pyrimidine base synthesis and thereby limiting DNA synthesis. Consequently, S phase does not proceed and cell death follows.

20 Examples of antimetabolite anti-neoplastic agents include, but are not limited to, fluorouracil, methotrexate, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine, and gemcitabine.

25 5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pyrimidinone, is commercially available as fluorouracil. Administration of 5-fluorouracil leads to inhibition of thymidylate synthesis and is also incorporated into both RNA and DNA. The result typically is cell death. 5-fluorouracil is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of carcinomas of the breast, colon, rectum, stomach and pancreas. Myelosuppression and mucositis are dose limiting side effects of 5-fluorouracil. Other fluoropyrimidine analogs include 5-fluoro deoxyuridine (floxuridine) and 5-fluorodeoxyuridine monophosphate.

30 Cytarabine, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinone, is commercially available as CYTOSAR-U® and is commonly known as Ara-C. It is believed that cytarabine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA chain elongation by terminal incorporation of cytarabine into the growing DNA chain. Cytarabine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Other cytidine analogs

73

include 5-azacytidine and 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine). Cytarabine induces leucopenia, thrombocytopenia, and mucositis.

5 Mercaptopurine, 1,7-dihydro-6H-purine-8-thione monohydrate, is commercially available as PURINETHOL®. Mercaptopurine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA synthesis by an as of yet unspecified mechanism. Mercaptopurine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Myelosuppression and gastrointestinal mucositis are expected side effects of mercaptopurine at high doses. A useful mercaptopurine analog is azathioprine.

10 Thioguanine, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purine-8-thione, is commercially available as TABLOID®. Thioguanine exhibits cell phase specificity at S-phase by inhibiting DNA synthesis by an as of yet unspecified mechanism. Thioguanine is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of acute leukemia. Myelosuppression, including leucopenia, 15 thrombocytopenia, and anemia, is the most common dose limiting side effect of thioguanine administration. However, gastrointestinal side effects occur and can be dose limiting. Other purine analogs include pentostatin, erythrohydroxynonyladenine, fludarabine phosphate, and cladribine.

Gemcitabine, 2'-deoxy-2', 2'-difluorocytidine monohydrochloride (β-isomer), 20 is commercially available as GEMZAR®. Gemcitabine exhibits cell phase specificity at S-phase and by blocking progression of cells through the G1/S boundary. Gemcitabine is indicated in combination with cisplatin in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer and alone in the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Myelosuppression, including leucopenia, 25 thrombocytopenia, and anemia, is the most common dose limiting side effect of gemcitabine administration.

Methotrexate, N-[4[(2,4-diamino-6-pteridiny)] methyl]methylamino] benzoyl]-L-glutamic acid, is commercially available as methotrexate sodium. Methotrexate exhibits cell phase effects specifically at S-phase by inhibiting DNA synthesis, 30 repair and/or replication through the inhibition of dihydrofolic acid reductase which is required for synthesis of purine nucleotides and thymidylate. Methotrexate is indicated as a single agent or in combination with other chemotherapy agents in the treatment of choriocarcinoma, meningeal leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and carcinomas of the breast, head, neck, ovary and bladder. Myelosuppression 35 (leucopenia, thrombocytopenia, and anemia) and mucositis are expected side effect of methotrexate administration.

74

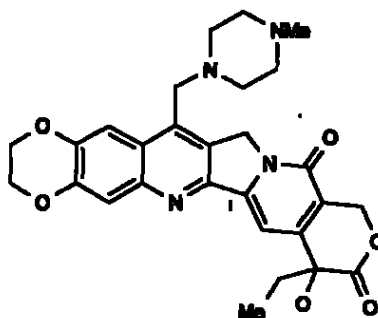
Camptothecins, including, camptothecin and camptothecin derivatives are available or under development as Topoisomerase I inhibitors. Camptothecin cytotoxic activity is believed to be related to its Topoisomerase I inhibitory activity. Examples of camptothecins include, but are not limited to Irinotecan, topotecan, and the various optical forms of 7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20-camptothecin described below.

Irinotecan HCl, (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione hydrochloride, is commercially available as the injectable solution CAMPTOSAR®.

Irinotecan is a derivative of camptothecin which binds, along with its active metabolite SN-38, to the topoisomerase I - DNA complex. It is believed that cytotoxicity occurs as a result of irreparable double strand breaks caused by interaction of the topoisomerase I : DNA : Irinotecan or SN-38 ternary complex with replication enzymes. Irinotecan is indicated for treatment of metastatic cancer of the colon or rectum. The dose limiting side effects of Irinotecan HCl are myelosuppression, including neutropenia, and GI effects, including diarrhea.

Topotecan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14-(4H,12H)-dione monohydrochloride, is commercially available as the injectable solution HYCAMTIN®. Topotecan is a derivative of camptothecin which binds to the topoisomerase I - DNA complex and prevents religation of single strand breaks caused by Topoisomerase I in response to torsional strain of the DNA molecule. Topotecan is indicated for second line treatment of metastatic carcinoma of the ovary and small cell lung cancer. The dose limiting side effect of topotecan HCl is myelosuppression, primarily neutropenia.

Also of interest, is the camptothecin derivative of formula A following, currently under development, including the racemic mixture (R,S) form as well as the R and S enantiomers:



30

75

known by the chemical name "7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20(R,S)-camptothecin (racemic mixture) or "7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20(R)-camptothecin (R enantiomer) or "7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20(S)-camptothecin (S enantiomer). Such compound as well as related compounds are described, including methods of making, in U.S. Patent Nos. 6,063,923; 5,342,947; 5,550,235; 5,491,237 and pending U.S. patent Application No. 08/977,217 filed November 24, 1997.

Hormones and hormonal analogues are useful compounds for treating cancers in which there is a relationship between the hormone(s) and growth and/or lack of growth of the cancer. Examples of hormones and hormonal analogues useful in cancer treatment include, but are not limited to, adrenocorticosteroids such as prednisone and prednisolone which are useful in the treatment of malignant lymphoma and acute leukemia in children; aminoglutethimide and other aromatase inhibitors such as anastrozole, letrozole, vorazole, and exemestane useful in the treatment of adrenocortical carcinoma and hormone dependent breast carcinoma containing estrogen receptors; progestins such as megestrol acetate useful in the treatment of hormone dependent breast cancer and endometrial carcinoma; estrogens, androgens, and anti-androgens such as flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate and 5 α -reductases such as finasteride and dutasteride, useful in the treatment of prostatic carcinoma and benign prostatic hypertrophy; anti-estrogens such as tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene, as well as selective estrogen receptor modulators (SERMS) such those described in U.S. Patent Nos. 5,681,835, 5,877,219, and 6,207,716, useful in the treatment of hormone dependent breast carcinoma and other susceptible cancers; and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and analogues thereof which stimulate the release of luteinizing hormone (LH) and/or follicle stimulating hormone (FSH) for the treatment prostatic carcinoma, for instance, LHRH agonists and antagonists such as goserelin acetate and luprolide.

Signal transduction pathway inhibitors are those inhibitors, which block or inhibit a chemical process which evokes an intracellular change. As used herein this change is cell proliferation or differentiation. Signal transduction inhibitors useful in the present invention include inhibitors of receptor tyrosine kinases, non-receptor tyrosine kinases, SH2/SH3domain blockers, serine/threonine kinases, phosphotydyl inositol-3 kinases, myo-inositol signaling, and Ras oncogenes.

Several protein tyrosine kinases catalyze the phosphorylation of specific tyrosyl residues in various proteins involved in the regulation of cell growth. Such protein tyrosine kinases can be broadly classified as receptor or non-receptor kinases.

5 Receptor tyrosine kinases are transmembrane proteins having an extracellular ligand binding domain, a transmembrane domain, and a tyrosine kinase domain. Receptor tyrosine kinases are involved in the regulation of cell growth and are generally termed growth factor receptors. Inappropriate or uncontrolled activation of many of these kinases, i.e. aberrant kinase growth factor
10 receptor activity, for example by over-expression or mutation, has been shown to result in uncontrolled cell growth. Accordingly, the aberrant activity of such kinases has been linked to malignant tissue growth. Consequently, inhibitors of such kinases could provide cancer treatment methods. Growth factor receptors include, for example, epidermal growth factor receptor (EGFR), platelet derived growth factor
15 receptor (PDGFR), erbB2, erbB4, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains (TIE-2), insulin growth factor -I (IGF1) receptor, macrophage colony stimulating factor (cFms), BTK, cKit, cMet, fibroblast growth factor (FGF) receptors, Trk receptors (TrkA, TrkB, and TrkC), ephrin (eph) receptors, and the
20 RET protooncogene. Several inhibitors of growth receptors are under development and include ligand antagonists, antibodies, tyrosine kinase inhibitors and anti-sense oligonucleotides. Growth factor receptors and agents that inhibit growth factor receptor function are described, for instance, in Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; and
25 Loftis, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Tyrosine kinases, which are not growth factor receptor kinases are termed non-receptor tyrosine kinases. Non-receptor tyrosine kinases useful in the present
30 invention, which are targets or potential targets of anti-cancer drugs, include cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (Focal adhesion kinase), Brutons tyrosine kinase, and Bcr-Abl. Such non-receptor kinases and agents which inhibit non-receptor tyrosine kinase function are described in Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.
35

SH2/SH3 domain blockers are agents that disrupt SH2 or SH3 domain binding in a variety of enzymes or adaptor proteins including, PI3-K p85 subunit,

Src family kinases, adaptor molecules (Shc, Crk, Nck, Grb2) and Ras-GAP. SH2/SH3 domains as targets for anti-cancer drugs are discussed in Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 34(3) 125-32.

Inhibitors of Serine/Threonine Kinases including MAP kinase cascade blockers which include blockers of Raf kinases (rafk), Mitogen or Extracellular Regulated Kinase (MEKs), and Extracellular Regulated Kinases (ERKs); and Protein kinase C family member blockers including blockers of PKCs (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Ikb kinase family (IKKa, IKKb), PKB family kinases, akt kinase family members, and TGF beta receptor kinases. Such Serine/Threonine kinases and inhibitors thereof are described in Yamamoto, T., Taya, S., Kalbuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Wels-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*, 27:41-64; Phillip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*, 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-228; U.S. Patent No. 6,268,391; and Martínez-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Inhibitors of Phosphatidylinositol-3 Kinase family members including blockers of PI3-kinase, ATM, DNA-PK, and Ku are also useful in the present invention. Such kinases are discussed in Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*, 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Also useful in the present invention are Myo-Inositol signaling inhibitors such as phospholipase C blockers and Myo-Inositol analogues. Such signal inhibitors are described in Powis, G., and Kozlowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Another group of signal transduction pathway inhibitors are inhibitors of Ras Oncogene. Such inhibitors include inhibitors of farnesyltransferase, geranyl-geranyl transferase, and CAAX proteases as well as anti-sense oligonucleotides, ribozymes and immunotherapy. Such inhibitors have been shown to block ras activation in cells containing wild type mutant ras, thereby acting as antiproliferation agents. Ras oncogene inhibition is discussed in Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*, 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*, 9 (2) 99 - 102; and BloChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30.

As mentioned above, antibody antagonists to receptor kinase ligand binding may also serve as signal transduction inhibitors. This group of signal transduction pathway inhibitors includes the use of humanized antibodies to the extracellular ligand binding domain of receptor tyrosine kinases. For example

5 Imclone C225 EGFR specific antibody (see Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 28(4), 289-286); Herceptin® erbB2 antibody (see Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); and 2C8 VEGFR2 specific antibody (see Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2

10 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Non-receptor kinase angiogenesis inhibitors may also find use in the present invention. Inhibitors of angiogenesis related VEGFR and TIE2 are discussed above in regard to signal transduction inhibitors (both receptors are

15 receptor tyrosine kinases). Angiogenesis in general is linked to erbB2/EGFR signalling since inhibitors of erbB2 and EGFR have been shown to inhibit angiogenesis, primarily VEGF expression. Thus, the combination of an erbB2/EGFR inhibitor with an inhibitor of angiogenesis makes sense. Accordingly, non-receptor tyrosine kinase inhibitors may be used in combination with the

20 EGFR/erbB2 inhibitors of the present invention. For example, anti-VEGF antibodies, which do not recognize VEGFR (the receptor tyrosine kinase), but bind to the ligand; small molecule inhibitors of integrin ($\alpha_v\beta_3$) that will inhibit angiogenesis; endostatin and angiostatin (non-RTK) may also prove useful in combination with the disclosed erb family inhibitors. (See Bruns CJ et al (2000),

25 Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3480-3489).

Agents used in immunotherapeutic regimens may also be useful in combination with the compounds of formula (I). There are a number of immunologic strategies to generate an immune response against erbB2 or EGFR.

30 These strategies are generally in the realm of tumor vaccinations. The efficacy of immunologic approaches may be greatly enhanced through combined inhibition of erbB2/EGFR signaling pathways using a small molecule inhibitor. Discussion of the immunologic/tumor vaccine approach against erbB2/EGFR are found in Rellly RT et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576; and Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971.

35

Agents used in proapoptotic regimens (e.g., bcl-2 antisense oligonucleotides) may also be used in the combination of the present invention.

Members of the Bcl-2 family of proteins block apoptosis. Upregulation of bcl-2 has therefore been linked to chemoresistance. Studies have shown that the epidermal growth factor (EGF) stimulates anti-apoptotic members of the bcl-2 family (i.e., bcl-1). Therefore, strategies designed to downregulate the expression of bcl-2 in

5 tumors have demonstrated clinical benefit and are now in Phase II/III trials, namely Genta's G3139 bcl-2 antisense oligonucleotide. Such proapoptotic strategies using the antisense oligonucleotide strategy for bcl-2 are discussed in Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; and Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.

10 Cell cycle signalling inhibitors inhibit molecules involved in the control of the cell cycle. A family of protein kinases called cyclin dependent kinases (CDKs) and their interaction with a family of proteins termed cyclins controls progression through the eukaryotic cell cycle. The coordinate activation and inactivation of different cyclin/CDK complexes is necessary for normal progression through the

15 cell cycle. Several inhibitors of cell cycle signalling are under development. For instance, examples of cyclin dependent kinases, including CDK2, CDK4, and CDK8 and inhibitors for the same are described in, for instance, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

In one embodiment, the cancer treatment method of the claimed invention

20 includes the co-administration a compound of formula I and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof and at least one anti-neoplastic agent, such as one selected from the group consisting of anti-microtubule agents, platinum coordination complexes, alkylating agents, antibiotic agents, topoisomerase II inhibitors, antimetabolites, topoisomerase I inhibitors,

25 hormones and hormonal analogues, signal transduction pathway inhibitors, non-receptor tyrosine kinase angiogenesis inhibitors, immunotherapeutic agents, proapoptotic agents, and cell cycle signalling inhibitors.

Because the pharmaceutically active compounds of the present invention

30 are active as AKT inhibitors they exhibit therapeutic utility in treating cancer and arthritis.

Suitably, the present invention relates to a method for treating or lessening the severity of a cancer selected from brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, colon, head

35 and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma and thyroid.

Suitably, the present invention relates to a method for treating or lessening the severity of a cancer selected from ovarian, pancreatic and prostate.

Isolation and Purification of His-tagged AKT1 (aa 136-480)

5 Insect cells expressing His-tagged AKT1 (aa 136-480) were lysed in 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 20 mM imidazole; pH 7.5 using a polytron (5 mLs lysis buffer/g cells). Cell debris was removed by centrifuging at 28,000 x g for 30 minutes. The supernatant was filtered through a 4.5-micron filter then loaded onto
10 a nickel-chelating column pre-equilibrated with lysis buffer. The column was washed with 5 column volumes (CV) of lysis buffer then with 5 CV of 20% buffer B, where buffer B is 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM imidazole; pH 7.5. His-tagged AKT1 (aa 136-480) was eluted with a 20-100% linear gradient of buffer B over 10 CV. His-tagged AKT1 (136-480) eluting fractions were pooled and diluted
15 3-fold with buffer C, where buffer C is 25 mM HEPES, pH 7.5. The sample was then chromatographed over a Q-Sepharose HP column pre-equilibrated with buffer C. The column was washed with 5 CV of buffer C then step eluted with 5 CV 10% D, 5 CV 20% D, 5 CV 30% D, 5 CV 50% D and 5 CV of 100% D; where buffer D is 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl; pH 7.5. His-tagged AKT1 (aa 136-480)
20 containing fractions were pooled and concentrated in a 10-kDa molecular weight cutoff concentrator. His-tagged AKT1 (aa 136-480) was chromatographed over a Superdex 75 gel filtration column pre-equilibrated with 25 mM HEPES, 200 mM NaCl, 1 mM DTT; pH 7.5. His-tagged AKT1 (aa 136-480) fractions were examined using SDS-PAGE and mass spec. The protein was pooled, concentrated and
25 frozen at -80C.

His-tagged AKT2 (aa 138-481) and His-tagged AKT3 (aa 135-479) were isolated and purified in a similar fashion.

30 AKT Enzyme Assay

Compounds of the present invention were tested for AKT 1, 2, and 3 protein serine kinase inhibitory activity in substrate phosphorylation assays. This assay examines the ability of small molecule organic compounds to inhibit the serine phosphorylation of a peptide substrate. The substrate phosphorylation assays use
35 the catalytic domains of AKT 1, 2, or 3. AKT 1, 2 and 3 are also commercially available from Upstate USA, Inc. The method measures the ability of the isolated enzyme to catalyze the transfer of the gamma-phosphate from ATP onto the serine

81

residue of a biotinylated synthetic peptide SEQ. ID NO: 1 (Biotin-ahx-ARKRERAYSFGHHA-amide). Substrate phosphorylation was detected by the following procedure:

Assays were performed in 384well U-bottom white plates. 10 nM activated AKT enzyme was incubated for 40 minutes at room temperature in an assay volume of 20ul containing 50mM MOPS, pH 7.5, 20mM MgCl₂, 4uM ATP, 8uM peptide, 0.04 uCi [³³P] ATP/well, 1 mM CHAPS, 2 mM DTT, and 1ul of test compound in 100% DMSO. The reaction was stopped by the addition of 50 ul SPA bead mix (Dulbecco's PBS without Mg²⁺ and Ca²⁺, 0.1% Triton X-100, 5mM EDTA, 50uM ATP, 2.5mg/ml Streptavidin-coated SPA beads.) The plate was sealed, the beads were allowed to settle overnight, and then the plate was counted in a Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Co., Meriden, CT).

The data for dose responses were plotted as % Control calculated with the data reduction formula $100 \cdot (U1 - C2) / (C1 - C2)$ versus concentration of compound where U is the unknown value, C1 is the average control value obtained for DMSO, and C2 is the average control value obtained for 0.1M EDTA. Data are fitted to the curve described by: $y = (V_{max} \cdot x) / (K + x)$ where Vmax is the upper asymptote and K is the IC50.

The compound of Example 236 [(S)-3-{3-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylamino]-propylamino}-propane-1,2-diol] demonstrated an IC50 (uM) activity of: 0.008, delta-PH AKT1; 0.038, delta-PH AKT2; and 0.032, delta-PH AKT3 in the above assay.

The pharmaceutically active compounds within the scope of this invention are useful as AKT inhibitors in mammals, particularly humans, in need thereof.

The present invention therefore provides a method of treating cancer, arthritis and other conditions requiring AKT inhibition, which comprises administering an effective compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof. The compounds of Formula (I) also provide for a method of treating the above indicated disease states because of their demonstrated ability to act as Akt inhibitors. The drug may be administered to a patient in need thereof by any conventional route of administration, including, but not limited to, intravenous, intramuscular, oral, subcutaneous, intradermal, and parenteral.

The pharmaceutically active compounds of the present invention are incorporated into convenient dosage forms such as capsules, tablets, or injectable preparations. Solid or liquid pharmaceutical carriers are employed. Solid carriers include, starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, and stearic acid; Liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, saline, and water. Similarly, the carrier or diluent may include any prolonged release material, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. The amount of solid carrier varies widely but, preferably, will be from about 25 mg to about 1 g per dosage unit. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, elixir, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable liquid such as an ampoule, or an aqueous or nonaqueous liquid suspension.

The pharmaceutical preparations are made following conventional techniques of a pharmaceutical chemist involving mixing, granulating, and compressing, when necessary, for tablet forms, or mixing, filling and dissolving the ingredients, as appropriate, to give the desired oral or parenteral products.

Doses of the presently invented pharmaceutically active compounds in a pharmaceutical dosage unit as described above will be an efficacious, nontoxic quantity preferably selected from the range of 0.001 - 100 mg/kg of active compound, preferably 0.001 - 50 mg/kg. When treating a human patient in need of an Akt inhibitor, the selected dose is administered preferably from 1-6 times daily, orally or parenterally. Preferred forms of parenteral administration include topically, rectally, transdermally, by injection and continuously by infusion. Oral dosage units for human administration preferably contain from 0.05 to 3500 mg of active compound. Oral administration, which uses lower dosages is preferred. Parenteral administration, at high dosages, however, also can be used when safe and convenient for the patient.

Optimal dosages to be administered may be readily determined by those skilled in the art, and will vary with the particular Akt inhibitor in use, the strength of the preparation, the mode of administration, and the advancement of the disease condition. Additional factors depending on the particular patient being treated will result in a need to adjust dosages, including patient age, weight, diet, and time of administration.

The method of this invention of inducing Akt inhibitory activity in mammals, including humans, comprises administering to a subject in need of such activity an effective Akt inhibiting amount of a pharmaceutically active compound of the present invention.

83

The invention also provides for the use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for use as an Akt inhibitor.

The invention also provides for the use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for use in therapy.

5 The invention also provides for the use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for use in treating cancer.

The invention also provides for the use of a compound of Formula (I) in the manufacture of a medicament for use in treating arthritis.

10 The invention also provides for a pharmaceutical composition for use as an Akt inhibitor which comprises a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

The invention also provides for a pharmaceutical composition for use in the treatment of cancer which comprises a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The invention also provides for a pharmaceutical composition for use in treating arthritis which comprises a compound of Formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

No unacceptable toxicological effects are expected when compounds of the invention are administered in accordance with the present invention.

20 In addition, the pharmaceutically active compounds of the present invention can be co-administered with further active ingredients, such as other compounds known to treat cancer or arthritis, or compounds known to have utility when used in combination with an Akt inhibitor.

25 Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

30 Experimental Details

The compounds of Examples 1 to 285 are readily made according to Schemes 1 to 13 or by analogous methods.

35 Example 1

Preparation of 4-(4-Phenyl-1-piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-furezan-3-ylamine trifluoroacetate

a) (1-Benzyl-piperidin-4-yl)-(3-nitro-pyridin-4-yl)-amine

A mixture of 4-methoxy-3-nitropyridine (4.34 g, 28.1 mmol), 4-amino-1-benzylpiperidine (8.01 g, 30.9 mmol), and NaOAc (2.31 g, 28.1 mmol) in absolute ethanol (20 mL) was stirred at reflux for 54 h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with water (2 x 30 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to provide the product (8.78 g) as a dark yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1 H), 8.20 (broad d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.34-7.25 (complex m, 5 H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.82-3.53 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 2.89-2.79 (m, 2 H), 2.30-2.20 (m, 2 H), 2.10-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.65 (m, 2 H).

b) N⁴-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-chloro-pyridin-3,4-diamine

To a stirred solution of the compound of Example 1(a) (3.00 g, 9.60 mmol) in conc. HCl at 90 °C was added tin (II) chloride (9.09 g, 48.0 mmol) portionwise over 10-15 min, at which time the resultant mixture was stirred at 90 °C for additional 30 min. The reaction was cooled to ambient temperature, and the precipitated product (HCl salt thereof) was collected via filtration. The free base was isolated upon treatment of the hydrochloride salt with excess 2.5 N NaOH, followed by an exhaustive extraction with CH₂Cl₂, drying of the combined organic extracts over anhydrous MgSO₄, and solvent evaporation. Additional product can be obtained upon treatment of the HCl filtrate with 50% NaOH solution, followed by removal of the tin salts via filtration, and extraction of the filtrate with CH₂Cl₂. A total of 3.00 g of the product was obtained as a yellow foamy solid. MS (ES⁺) m/z 317.2 [M+H]⁺.

c) [1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-chloro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-acetonitrile

A mixture of the compound of Example 1(b) (2.10 g, 6.63 mmol) and ethyl cyanacetate (5 mL, 48.4 mmol) was heated at 190 °C for 2.5 h. Purification of the crude reaction mixture by flash chromatography (silica gel, 50:1→35:1→20:1 CH₂Cl₂/MeOH gradient) provided the product (1.44 g) as a deep yellow foamy solid. MS (ES⁺) m/z 366.2 [M+H]⁺.

d) [1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-acetonitrile

A solution of the compound of Example 1(c) (185 mg, 0.508 mmol), phenylboronic acid (92 mg, 0.758 mmol), and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0.0508 mmol)

in toluene (5 mL) at ambient temperature was treated with a 2 M solution of sodium carbonate, and the resultant dark biphasic mixture was heated at reflux for 3 h. The reaction was cooled to ambient temperature, concentrated *in vacuo*, and purified by flash chromatography (silica gel, 30:1→10:1 CH₂Cl₂/MeOH gradient) to give the product (177 mg) as a yellow crystalline solid. MS (ES+) *m/z* 408.2 [M+H]⁺.

e) [1-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine

To a solution of the compound of Example 1(d) (185 mg, 0.405 mmol) in MeOH (4 mL) and 2 N HCl (1.5 mL, 3.00 mmol) was added sodium nitrite (56 mg, 0.810 mmol) portionwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h, at which time the pH of the solution was adjusted to 12 with 50 wt. % NaOH aqueous solution. The resultant dark mixture was then treated with hydroxylamine (50 wt. % solution in water, 1.1 mL, 17.95 mmol) and stirred at 90 °C for 15 h. After allowing the reaction to cool to RT, the resulting yellow precipitate was isolated by filtration, washed with cold MeOH and dried under high vacuum to give pure product (85 mg). MS (ES+) *m/z* 452.2 [M+H]⁺.

f) 4-(4-Phenyl-1-piperidin-4-yl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 1(e) (33 mg, 0.073 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2.5 mL) at RT was treated with 1-chloroethyl chloroformate (24 µL, 0.219 mmol). The resultant mixture was heated at reflux for 1 h, then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was then heated at reflux in MeOH for 1 h. The product was isolated by preparative HPLC (Zorbax C18 column, 7 micron particle size, 250 mm x 21.2 mm i.d.; 20-90% acetonitrile/water (0.1 % TFA); 20 mL/min; UV detection at 254 nm; R_t = 4.3 min) to afford the product (27 mg) as a white solid. MS (ES+) *m/z* 382.2 [M+H]⁺.

Example 2

Preparation of 4-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-piperidin-4-yl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine hydrochloride

The title compound was prepared by substituting 3-chlorophenylboronic acid for phenyl boronic acid in Example 1(d) and the proceeding as described for

Examples 1(e) through 1(f) and triturating with 4N HCl/dioxane. MS (ES+) m/z 398.0 [M+H]⁺.

Example 3

5

Preparation of 4-[1-(3-amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine trifluoroacetate

- a) N¹-(3-Nitropyridin-4-yl)-2,2-dimethyl-1,3-propanediamine
 10 A solution of 4-methoxy-3-nitropyridine (5.00 g, 32.4 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine (16.2 g, 161 mmol) in DMF (100 mL) was heated at 100 °C for 5 h. The solvent was removed under reduced pressure to give 7.30 g of the desired compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 2H), 9.10 (br, 1H), 8.20 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.25 (d, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.25 (br, 2H), 0.95 (s, 6H).
- 15 b) 2-[3-(3-Nitropyridin-4-ylamino)-2,2-dimethylpropyl]-isoindole-1,3-dione
 A solution of the compound of Example 3(a) (7.30 g, 32.4 mmol) and phthalic anhydride (4.80 g, 32.4 mmol) in glacial acetic acid (160 mL) was heated overnight at 120 °C. After 16 h, the solution was allowed to cool to RT and the
 20 solvent was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc (650 mL) and 5% NaHCO₃ (100 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* to give 10.5 g of the desired compound. MS (ES) m/z 355.2 [M+H]⁺.
- 25 c) 2-[3-(3-Amino-2-chloropyridin-4-ylamino)-2,2-dimethylpropyl]-isoindole-1,3-dione
 A suspension of the compound of Example 3(b) (10.5 g, 29.6 mmol) in conc. HCl (220 mL) was heated to 70 °C and tin (II) chloride dihydrate (35.3 g, 157 mmol) added portionwise. The solution was heated for 30 min at 90 °C, allowed to cool and then filtered. The collected solid was partitioned between EtOAc (750 mL)
 30 and 0.5N NaOH (200 mL). This mixture was filtered and the filter cake slurried with 1.0N NaOH (75 mL). The slurry was extracted with EtOAc (2 x 250 mL) and the combined organic layers were washed with brine (70 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give 5.41 g of the desired compound. MS (ES) m/z 359.2 [M+H]⁺.
- 35 d) 4-Chloro-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-acetonitrile

A mixture of the compound of Example 3(c) (5.40 g, 150 mmol) and ethyl cyanoacetate (15 mL) was heated at 190 °C. After 6 h, the cooled crude reaction mixture was subjected to flash chromatography (silica gel, Et₂O to 50% Et₂O/CH₂Cl₂) to give 1.70 g of the desired compound. MS (ES) m/z 408.0 [M+H]⁺.

5

e) 4-Chloro-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-hydroxyiminoacetonitrile

Sodium nitrite (0.15 g, 2.20 mmol) was added to a stirred suspension of the compound of Example 3(d) (0.45 g, 1.10 mmol) in a mixture of MeOH (10 mL) and 2N HCl (4.4 mL). After 18 h, the product was isolated by filtration to give 0.41 g of the desired compound. MS (ES) m/z 437.0 [M+H]⁺.

10

f) 4-Chloro-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-2,2-dimethylpropyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-N-hydroxy-2-hydroxyiminoacetamide

A solution of the compound of Example 3(e) (0.40 g, 0.92 mmol), Et₃N (1.4 mL) and 50% aqueous hydroxylamine (0.25 mL) in THF (20 mL) was heated in a sealed flask at 90 °C. After 1 h, the reaction was allowed to cool to RT and was partitioned between EtOAc (125 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), brine (40 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed *in vacuo* to give 0.42 g of the desired compound. MS (ES) m/z 470.2 [M+H]⁺.

15

20

g) 2-[3-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-4-chloro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]-2,2-dimethylpropyl]-isoindole-1,3-dione

A solution of the compound of Example 3(f) (0.42 g, 0.91 mmol) in a mixture of dioxane (14 mL) and Et₃N (1.4 mL) was heated to 150 °C in a sealed flask. After 1 h, the reaction was allowed to cool to RT and the solvent was removed *in vacuo*. Flash chromatography (silica gel, 3% MeOH/CH₂Cl₂) gave 0.32 g of the desired compound. MS (ES) m/z 452.2 [M+H]⁺.

25

30

h) N-[3-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl]-2,2-dimethylpropyl]-phthalamic acid

A stirred mixture of toluene (5 mL), EtOH (5 mL), 3-chlorophenyl-boronic acid (0.045 g, 0.29 mmol) and the compound of Example 3(g) (0.10 g, 0.22 mmol) was treated with 1.0 M Na₂CO₃ (0.6 mL) followed by (Ph₃P)₄Pd (0.025g, 0.022 mmol). After 5 h at reflux, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in water (5 mL). The solution was adjusted to pH 5 with 0.2 N HCl and

35

the resulting suspension was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined extracts were dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*.

Purification of the by preparative HPLC (10 to 50% acetonitrile/water, 0.1% TFA over 10 min., 50 x 20 mm. I.D. YMC Combi-Prep ODS-A) gave 0.068 g of the
5 desired compound. MS (ES) 546.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

l) 4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 3(h) (0.055 g, 0.083 mmol) in a
10 mixture of EtOH (7 mL) and hydrazine hydrate (3 mL) was heated at reflux for 20 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue subjected to preparative HPLC (10 to 50% acetonitrile/water, 0.1% TFA over 10 min., 50 x 20 mm. I.D. YMC Combi-Prep ODS-A) to give 0.020 g of the title compound. MS (ES) m/z 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Example 4

Preparation of 4-[1-(3-amino-2,2-dimethylpropyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting phenyl boronic acid for 3-chlorophenyl-boronic acid in step (h). MS (ES) m/z 384.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Example 5

Preparation of 4-[1-(5-aminopentyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 1,5-diaminopentane for 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine in step (a) and phenyl boronic acid for 3-chlorophenyl-boronic acid in step (h). MS (ES) m/z 384.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Example 6

Preparation of 4-[1-(6-aminohexyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 1,6-diaminohexane for 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine in step (a) and phenyl boronic acid for 3-chlorophenyl-boronic acid in step (h). MS (ES) m/z 378.0 [M+H]⁺.

Example 7

10

Preparation of 4-[1-(5-aminopentyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 1,5-diaminopentane for 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine in step (a). MS (ES) m/z 366.0 [M+H]⁺.

Example 8

20 Preparation of 4-[1-(6-aminohexyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 1,6-diaminohexane for 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine in step (a). MS (ES) m/z 412.0 [M+H]⁺.

Example 9

30 Preparation of 4-[1-(3-amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 3-methoxyphenyl boronic acid for 3-chlorophenyl-boronic acid in step (h). MS (ES) m/z 394.2 [M+H]⁺.

35

Example 10

90

Preparation of 4-[1-(5-aminopentyl)-4-(3-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 1,5-diaminopentane for 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine in step (a) and 3-thienylboronic acid for 3-chlorophenyl-boronic acid in step (h). MS (ES) m/z 370.0 $[M+H]^+$.

Example 11

Preparation of 4-[1-(6-aminohexyl)-4-(3-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 3 by substituting 1,6-diaminohexane for 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine in step (a) and 3-thienylboronic acid for 3-chlorophenyl-boronic acid in step (h). MS (ES) m/z 384.0 $[M+H]^+$.

Example 12

Preparation of 4-[4-chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

a) *N*-(Cyclopropylmethyl)-3-nitro-4-pyridinamine

4-methoxy-3-nitropyridine (10.0 g, 64 mmol), cyclopropylmethyl amine (4.56 g, 64 mmol), and EtOH (7 mL) were combined in a sealed tube and heated to 85 °C with vigorous shaking for 48 h. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the desired compound as a solid (12.0 g). MS(ES+) m/z 194 $[M+H]^+$.

b) 2-Chloro-*N*-(cyclopropylmethyl)-3,4-pyridinediamine

A solution of the compound of Example 12(a) (12.0 g, 62 mmol) in EtOH (136 mL) was cooled to 0 °C. Conc. HCl (136 mL) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min. Tin (II) chloride dihydrate (42.2 g, 188 mmol) was added and stirring was continued at 0 °C for 3 h. The reaction was quenched by adjusting to pH 8 with 1M NaOH. The mixture was extracted with EtOAc (200 mL x 3) and the combined extracts were washed with brine (300 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the desired compound (3.98 g). MS(ES+) m/z 198 $[M+H]^+$.

9

c) 4-[4-Chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]acetonitrile

The compound of Example 12(b) (3.98 g, 20 mmol), ethylcyanoacetate (10 mL, 94 mmol), and *N,N*-dimethylacetamide (10 mL) were combined in a sealed tube and heated to 150 °C for 3 h. The mixture was cooled to RT and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (silica gel, MeOH/CHCl₃ gradient) yielded the desired compound (3.83 g). MS(ES+) *m/z* 247 [M+H]⁺.

d) (2E)-4-[4-Chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl](hydroxyimino)ethanenitrile

Sodium nitrite (2.11 g, 31 mmol) was added to a solution of the compound of Example 12(c) (3.83 g, 16 mmol) in MeOH (110 mL) and 2M HCl (50 mL). The mixture was stirred at RT for 1.5 h and then cooled to 0 °C. The resulting precipitate was collected via filtration, rinsed with cold water and dried to afford the desired compound as a yellow solid (2.4 g). MS(ES+) *m/z* 276 [M+H]⁺.

e) 4-[4-Chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

The compound of Example 12(d) (2.4 g, 8.7 mmol), THF (58 mL), Et₃N (4.7 mL), and 50% aqueous hydroxylamine (1.58 mL) were combined in a sealed tube and heated to 100 °C for 48 h. The mixture was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (silica gel, MeOH/CHCl₃ gradient) yielded the title compound (1.6 g). MS(ES+) *m/z* 291 [M+H]⁺.

25

Example 13Preparation of 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

A mixture of toluene (8.4 mL) and 2M Na₂CO₃ (1.0 mL) was deoxygenated by purging with nitrogen. The compound of Example 12(e) (100 mg, 0.31 mmol), 3-chlorophenyl boronic acid (81 mg, 0.52 mmol), and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (24 mg, 0.035 mmol) were added and the mixture was heated to 100 °C for 16 h. After cooling to RT, the reaction was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (silica gel, MeOH/CHCl₃ gradient) gave the title compound (68 mg). MS(ES+) *m/e* 367 [M+H]⁺.

35

Example 14Preparation of 4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

5

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 13 by substituting 2-methylphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid.

MS(ES+) m/z 347.0 [M+H]⁺.

10

Example 15Preparation of 4-[4-(2-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

15

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 13 by substituting 2-chlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid.

MS(ES+) m/z 367.0 [M+H]⁺.

Example 16

20

Preparation of 4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(3-furanyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 13

25 by substituting 3-furanylboronic acid for 3-chlorophenyl boronic acid. MS(ES+) m/z 323.0 [M+H]⁺.

Example 1730 Preparation of 4-[1-ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-amine trifluoroacetatea) Ethyl (3-nitropyridin-4-yl)amine

A solution consisting of 4-methoxy-3-nitropyridine (15.0 g, 97.3 mmol) with ethyl
35 amine (46.5 mL of 70% aqueous solution, 584 mmol) in ethanol (30 mL) was
stirred at 85 °C in a sealed flask for 2 h. Removal of all volatiles *in vacuo* afforded
the title compound (16.2 g, 99 %). MS: (M+H)⁺ = m/z 168.

b) Ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine

A mixture consisting of ethyl (3-nitropyridin-4-yl)amine (11.76 g, 70 mmol) in acetic acid (140 mL) with sodium acetate (28.7 g, 350 mmol) and bromine (13.44 g, 84 mmol) was stirred in a sealed flask at 100 °C for 18 h. Most of the solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between CH₂Cl₂ and water and the aqueous layer basified with NaHCO₃. The organic extract was washed with water then brine, dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel eluted with ethyl acetate: hexane (2:8) to afford the title compound (10.4 g, 80%). MS: (M+H)⁺ = m/z 246.

c) 5-Bromo-N⁴-ethyl-pyridine-3,4-diamine

A mixture of ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine (7.0 g, 28.4 mmol) in acetic acid (100 mL) with iron powder (<50 micron, 9.51 g, 170 mmol) was stirred at 75 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled then diluted with EtOAc:CH₂Cl₂ (1:4) and filtered through celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* then chromatographed on silica gel eluted with ethyl acetate: methanol (96:4) to afford the title compound (5.68 g, 82.7%). MS: (M+H)⁺ = m/z 216.

d) (7-Bromo-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-acetonitrile

A solution of 5-Bromo-N⁴-ethyl-pyridine-3,4-diamine (5.68 g, 26.3 mmol) in ethyl cyanoacetate (5.6 mL, 52.6 mmol) was stirred at 190 °C for 1 h. The product crystallized on cooling and addition of EtOAc (50 mL). The solid was collected, washed with EtOAc then dried to afford the title compound (4.15 g, 59%). MS: (M+H)⁺ = m/z 285.

e) 4-(7-Bromo-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-[1,2,5]oxadiazolidin-3-ylamine

To a solution of (7-bromo-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-acetonitrile (3.2 g, 12.1 mmol) in methanol (40 mL) was added in portions sodium nitrite (1.87 g, 24.2 mmol). The resulting mixture was stirred 2 h then adjusted to pH 12 with 50% aqueous NaOH. To this was added 50% aqueous NH₂OH (33 mL) and the mixture was stirred at 90 °C for 2 h. The solid which formed on cooling was collected by filtration to afford the title compound (2.50 g, 67%). MS: (M+H)⁺ = m/z 309.

f) [4-(7-Bromo-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furazan-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester

94

A solution consisting of 4-(7-bromo-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-[1,2,5]oxadiazolidin-3-ylamine (2.14 g, 6.95 mmol) in methylene chloride (10 mL) and pyridine (20 mL) with di-*t*-butyl dicarbonate (2.27 g, 10.43 mmol) and DMAP (0.85 g, 6.95 mmol) was stirred at 90 °C in a sealed tube for 2.5 h. Additional di-*t*-butyl dicarbonate (2.27 g, 10.43 mmol) was added and stirring at 90 °C continued for 18 h. The product mixture was partitioned between EtOAc and water, the layers separated and the organic extract washed with water then brine, dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica 20% EtOAc in hexane to afford the title compound as an off-white solid 1.60 g, 58.4%) MS: (M+H)⁺ = *m/z* 408.

g) [4-(1-Ethyl-7-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

To a solution of [4-(7-bromo-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (205 mg, 0.5 mmol) in THF (4 mL) stirred at -78 °C under N₂ was added *n*-BuLi (0.5 mL of 2.5 M solution in hexane, 1.25 mmol). This was stirred at -78 °C for 20 min then trimethyl borate (168 μ L, 1.5 mmol) with THF (1 mL) was added. Stirring was continued for 1.5 h while the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. To the resulting mixture was added a solution consisting of 30% H₂O₂ (1.1 mL) in 3N NaOH (0.35 mL) and stirring continued at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc then washed with 1N NaOH (3X). The combined aqueous extract was acidified with 6N HCl and the product extracted into EtOAc. The organic extract was dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed *in vacuo* to afford the product as an orange solid (144 mg, 83%). MS: (M+H)⁺ = *m/z* 347.

h) 4-[2-(4-*tert*-Butoxycarbonylamino-furan-3-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

To a stirred mixture of triphenyl phosphine polystyrene (2.4 g, 1.2 mmol/g, 2.88 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added 4-hydroxypiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.15 g, 5.76 mmol) followed by diethyl azodicarboxylate (0.45 mL, 2.88 mmol). After 10 min at room temperature the mixture was cooled to 0 °C and a solution of [4-(1-ethyl-7-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (200 mg, 0.58 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added. This was stirred 1.5 h at 0 °C then filtered. the resin was washed with CH₂Cl₂ and the combined organic extract washed with 1 N NaOH soln then water, dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed. The residue was purified by preparative HPLC

9

(eluted with CH₃CN / H₂O / 0.1% TFA) to afford the title compound as an off white solid (131 mg, 43%). MS: (M+H)⁺ = m/z 530.

- 5 i) 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine trifluoroacetate

A solution of 4-[2-(4-tert-butoxycarbonylamino-furan-3-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yloxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (130 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) with TFA (0.75 mL) was stirred at room temperature for 40 min. Removal of all volatiles followed by purification by preparative HPLC (eluted with CH₃CN / H₂O) afforded the title compound (80 mg, 97%). MS: (M+H)⁺ = m/z 330.

Example 18

- 15 Preparation of 1-[2-(4-Amino-furan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

- a) 5-Bromo-2-chloro-N⁴-ethyl-pyridine-3,4-diamine

To a solution of ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine (22.0 g, 89.4 mmol) in concentrated HCl (250 mL) was added in portions tin(II) chloride dihydrate (80.6 g, 270 mmol). The mixture was stirred 1 h at room temperature then poured into ice (300 g). EtOAc (500 mL) was added and the mixture made basic with NaOH. The layers were separated and the organic extract washed with water then brine, dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed. The residue was purified by chromatography on silica eluted with 25% EtOAc, 75% hexanes to afford the title compound (17.8 g, 80%). MS (ES⁺) m/z 250(M+H)⁺.

- b) N-(5-Bromo-2-chloro-4-ethylamino-pyridin-3-yl)-cyanoacetamide

To a solution of 5-bromo-2-chloro-N⁴-ethyl-pyridine-3,4-diamine (17.7 g, 70.9 mmol) in DMF (100 mL) stirred at 0 °C was added cyanoacetic acid (9.08 g, 108 mmol), N-methyl morpholine (39 mL, 350 mmol) and EDCI (20.3 g, 108 mmol). The cooling bath was removed and stirring continued 3h. EtOAc (300 mL) was added and the resulting mixture was washed with water then brine. crystallization from EtOAc / hexanes afforded the title compound (22.5 g, quantitative). MS (ES⁺) m/z 317(M+H)⁺.

- c) (7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-acetonitrile

96

A solution of N-(5-bromo-2-chloro-4-ethylamino-pyridin-3-yl)-cyanoacetamide (35.6 g, 112 mmol) in acetic acid (300 mL) was stirred at 90 °C for 1 h. All volatiles were removed to afford the title compound used as is in the next step (29.5 g). MS (ES+) m/z 299(M+H)⁺.

5

d) (7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-hydroxyimino-acetonitrile

To a mixture of (7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-acetonitrile (29.5 g, 98 mmol) in 2 N HCl (400 mL) was added portion wise, at room temperature, over 20 min sodium nitrite (14.0 g, 203 mmol). After stirring an additional 30 min the precipitated product was filtered, washed with water and dried to afford the title compound used as is in the next step (32 g, quant.). MS (ES+) m/z 328(M+H)⁺.

10

e) 4-(7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine

A solution of (7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-hydroxyimino-acetonitrile (98 mmol crude from previous step) in THF (250 mL) with TEA (40 mL) and 50% hydroxyl amine in water (16 mL) was stirred in a sealed flask at 90 °C for 1.5 h. The solution was cooled to room temperature then partitioned between EtOAc and water. The organic extract was washed with brine, dried and all volatiles removed, the residue was dissolved in dioxane (200 mL) with TEA (35 mL) and stirred in a sealed flask at 150 °C for 1.5 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue crystallized from methylene chloride to afford the title compound (17.3 g, 51% for three steps). MS (ES+) m/z 343(M+H)⁺.

20

f) 1,1-Dimethylethyl [4-(7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]carbamate

A solution consisting of 4-(7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine (8.5 g, 24.7 mmol) in 1,2-dichloroethane (140 mL) and pyridine (70 mL) with di-*t*-butyl dicarbonate (21.54 g, 98.8 mmol) and DMAP (3.01 g, 24.7 mmol) was stirred at 85 °C in a sealed flask for 1 h. The product mixture was partitioned between EtOAc and 1N HCl, the layers separated and the organic extract washed with 1N HCl then brine, dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc to afford the title compound as beige solid (5.06 g), MS (ES+) m/z 443(M+H)⁺. The mother liquor was evaporated to dryness and treated with 2% trifluoroacetic acid in

30

35

dichloromethane (100mL) for 20 h. The reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate, then washed with brine, dried (Na_2SO_4) and all volatiles removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica (20% EtOAc in hexane) to afford the title compound (2.45g). MS (ES+) m/z 443(M+H)⁺.

5 The combined weight of the title compound was 8.55g (78%).

g) 4-Chloro-2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid

To a solution of [4-(7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)furazan-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (1.0 g, 2.25 mmol) in dry THF stirred at -78 °C under N_2 was added *n*-butyl lithium (2.7 mL of 2.5 M solution in hexanes, 6.75 mmol) rapidly dropwise. This was stirred 1 min then CO_2 was bubbled through the solution for 30 min while the temperature was maintained at -78 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature then partitioned between EtOAc and 1 N HCl. The organic extract was washed with water then brine and dried (Na_2SO_4). The organic solution was passed through a silica plug then all volatiles were removed *in vacuo* to afford the title compound (820 mg, 67%). MS: (M+H)⁺ = m/z 409.

20 h) (4-[7-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]methanoyl]-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]furazan-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester

A mixture consisting of 4-chloro-2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid (410 mg, 1 mmol), Pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester (327 mg, 2 mmol), HOAT (272 mg, 2 mmol), EDCI (383 mg, 2 mmol) and *N*-methyl morpholine (2 mL) in DMF (4 mL) was stirred at room temperature for 20 h. The mixture was partitioned between EtOAc and 1 N HCl. The organic extract was washed with water then brine, dried (Na_2SO_4) and all volatiles removed *in vacuo*. Chromatography on silica (eluted with 75% EtOAc, 25% hexanes) afforded the title compound (375 mg, 81%). MS: (M+H)⁺ = m/z 577.

i) (4-[7-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]methyl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]furazan-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester

A mixture consisting of (4-[7-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]methanoyl]-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]furazan-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (100 mg, 0.17 mmol), 3-chlorophenylboronic acid (53 mg, 0.34 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (26 mg) in toluene (2.3 mL)

98

with EtOH (0.25 mL) and 2 M aqueous Na₂CO₃ solution (0.30 mL) was stirred at 90 °C for 18 h in a sealed tube. The organic solution was separated and chromatographed on silica (eluted with 60% EtOAc, 40% hexanes) to afford the title compound (130 mg, 86%). MS: (M+H)⁺ = m/z 653.

5

J) 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

A solution of {4-[7-((S)-3-tert-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]furazan-3-yl}carbamic acid tert-butyl ester (130 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) with TFA (1 mL) was stirred at room temperature for 1h. All volatiles were removed and the residue purified by HPLC (acetonitrile water gradient 0.1% TFA) to afford the title compound (81 mg, 68%). MS: (M+H)⁺ = m/z 453.

15

Example 19

Preparation of 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone hydrochloride

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting phenyl boronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (I) and triturating with 4N HCl/dioxane. MS(ES⁺) m/z 419.0 [M+H]⁺.

Example 20

25

Preparation of 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-thiophen-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone hydrochloride

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-thienylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (I) and triturating with 4N HCl/dioxane. MS(ES⁺) m/z 425.0 [M+H]⁺.

Example 21

35

Preparation of 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-pyridin-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-pyridylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i).
MS(ES+) m/z 420.0 [M+H]⁺.

5

Example 22

Preparation of 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-pyridin-3-yl-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-pyridylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i).
MS(ES+) m/z 420.0 [M+H]⁺.

Example 23

15

Preparation of 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-furan-3-yl-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-furanylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i).
MS(ES+) m/z 409.0 [M+H]⁺.

20

Example 24

25 Preparation of 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 except omitting step (i). MS(ES+) m/z 409.0 [M+H]⁺.

30

Example 25

Preparation of 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1-ethyl-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

35

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-pyrroleboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i).
MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺.

40

Example 26

100

Preparation of 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

- 5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-methoxyphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺.

Example 27

10

Preparation of 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-furan-2-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

- 15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-furanylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 409.0 [M+H]⁺.

Example 28

- 20 Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide

- 25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-propanol for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and phenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 518.0 [M+H]⁺.

Example 29

- 30 Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide

- 35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-amino-3-(4-chlorophenyl)-1-propanol for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h). MS(ES+) m/z 552.0 [M+H]⁺.

Example 30

101

10 **Example 31**

15

20

25

30

35

- 93 -

102

Example 34**5 Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-phenyl-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate**

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and phenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 419.0 [M+H]⁺.

Example 35**15 Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(5-chloro-thiophen-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate**

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 5-chloro-2-thienylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 459.0 [M+H]⁺.

Example 36**25 Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(2-amino-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate**

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 2-aminophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 434.0 [M+H]⁺.

Example 37**35 Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-amino-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate**

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-

103

yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 3-aminophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 434.0 [M+H]⁺.

Example 38

5

Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-bromo-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate

10 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 3-bromophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 497.0 [M+H]⁺.

Example 39

15

Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(1-naphthalenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate

20 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 1-naphthylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 489.0 [M+H]⁺.

Example 40

25

Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(thiophen-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate

30 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 2-thienylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 425.0 [M+H]⁺.

Example 41

35

Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate

104

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 1,3-benzodioxol-5-ylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 483.0 [M+H]⁺.

5

Example 42

Preparation of 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3,5-dichloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide trifluoroacetate

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 3,5-dichlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 487.0 [M+H]⁺.

15

Example 43

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-biphenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-biphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) *m/z* 495.0 [M+H]⁺.

25

Example 44

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-bromo-N-(cyclopropylmethyl)-5-nitro-4-pyridinamine for ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine in step (a). MS(ES+) *m/z* 479.2 [M+H]⁺.

35

Example 45

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(2,4-dichlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

105

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2,4-dichlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 407.0 [M+H]⁺.

5 Example 46

Preparation of 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol trifluoroacetate

10 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-hydroxyphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 435.0 [M+H]⁺.

15 Example 47

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(2-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

20 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-chlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 453.0 [M+H]⁺.

Example 48

25 Preparation of (2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenyl)methanol trifluoroacetate

30 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2-(hydroxymethyl)phenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺.

Example 49

35 Preparation of 4-(1-ethyl-7-[(3-(methylethylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-

106

carbamic acid tert-butyl ester in step (h) and phenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 433.0 [M+H]⁺.

Example 50

5

Preparation of 4-[7-[3-amino-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-1-ethyl-4-(4-methylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-methylphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 433.0 [M+H]⁺.

Example 51

15 Preparation of 4-[7-[3-amino-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 2,5-dichlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 487.0 [M+H]⁺.

Example 52

25 Preparation of 4-[7-[3-amino-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-(1-benzothien-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1-benzothien-2-ylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 475.0 [M+H]⁺.

30

Example 53

35 Preparation of 4-[7-[3-amino-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-1-ethyl-4-[4-(methoxy)phenyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-methoxyphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺.

107

Example 54

5 Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-chlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 453.0 [M+H]⁺.

10

Example 55

15 Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-N-[2-[(phenylmethyl)amino]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-bromo-N-(cyclopropylmethyl)-5-nitro-4-pyridinamine for ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine in step (a) and 1,1-dimethylethyl (2-aminoethyl)(phenylmethyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid tert-butyl ester in step (h). MS(ES+) m/z 543.4 [M+H]⁺.

20

Example 56

25 Preparation of 3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-hydroxyphenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 435.0 [M+H]⁺.

30

Example 57

35 Preparation of 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]benzonitrile trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-cyanophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (f). MS(ES+) m/z 444.0 [M+H]⁺.

5

Example 58

Preparation of 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-phenyl-1-piperidin-4-yl]-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 4-[(3-bromo-5-nitro-4-pyridinyl)amino]-1-piperidinecarboxylate for ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine in step (a) and phenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (f). MS(ES+) m/z 474.0 [M+H]⁺.

15

Example 59

Preparation of 4-(4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h). MS(ES+) m/z 487.0 [M+H]⁺.

25

Example 60

Preparation of 4-(4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-7-[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h) and 2,5-dichlorophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (f). MS(ES+) m/z 501.0 [M+H]⁺.

35

Example 61

189

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl-N-[3-(dimethylaminopropyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-carboxamide trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 3-bromo-N-(cyclopropylmethyl)-5-nitro-4-pyridinamine for ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine in step (a) and N,N-dimethyl-1,3-propanediamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (h). MS(ES+) m/z 496.4 [M+H]⁺.

10

Example 62

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

15

 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1H-pyrrol-2-ylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺.

20

Example 63

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-bromophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

25

 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 4-bromophenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 497.0 [M+H]⁺.

30

Example 64

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1-(4-piperidinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

35

 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 18 by substituting 1,1-dimethylethyl 4-[(3-bromo-5-nitro-4-pyridinyl)amino]-1-piperidinecarboxylate for ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine in step (a) and phenylboronic acid for 3-chlorophenylboronic acid in step (i). MS(ES+) m/z 474.0 [M+H]⁺.

1/10

Example 65Preparation of 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol trifluoroacetate

5

To a stirred solution of the compound of Example 53 (140 mg, 0.21 mmol) in methylene chloride (10 mL) at -78 °C was added dropwise boron tribromide (2.1 mL of 1 M solution in methylene chloride, 2.1 mmol). The reaction mixture was evaporated three times from methanol. Purification by preparative reverse phase HPLC (acetonitrile/water gradient with 0.1% TFA) afforded the title compound (51 mg, 56%). MS: (M+H)⁺ = m/z 435.

10

Example 66

15 Preparation of 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-4-chlorophenol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous fashion to the preparation of the compound of Example 65 by substituting the compound of Example 53 with 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-[5-chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine. MS: (M+H)⁺ = m/z 489.

20

25

Example 67

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

a) 6-Chloro-4-isopropylamino-5-nitro-nicotinic acid ethyl ester

To a solution of 4,6-dichloro-5-nitro-nicotinic acid ethyl ester (1.305 g, 4.92 mmol) in dichloromethane (30 mL) at 0 °C was added isopropylamine (0.755 mL, 5.41 mmol). The mixture was then stirred at ambient temperature for 0.5 h, at which time it was concentrated *in vacuo* to provide the product as an orange solid (1.397 g, 99% yield). MS (ES+) m/z 288.2 (M+H)⁺.

35

b) 4-Isopropylamino-5-nitro-6-phenyl-nicotinic acid ethyl ester

A solution of the compound of Example 67(a) (708 mg, 2.46 mmol), phenylboronic acid (600 mg, 4.92 mmol), and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (173 mg, 0.246 mmol) in dioxane (23 mL) was treated with sodium carbonate (2 M aqueous solution, 3.94 mL, 7.88 mmol). The resultant biphasic mixture was vigorously stirred in a sealed tube at 100 °C for 3.5 h. The mixture was cooled to ambient temperature, concentrated, and purified on silica gel (50:1 → 30:1 dichloromethane/methanol) to give the desired product as a light brown oil (739 mg, 91% yield). MS (ES+) m/z 330.2 (M+H)⁺.

c) 5-Amino-4-Isopropylamino-6-phenyl-nicotinic acid ethyl ester

A mixture of the compound of Example 67(b) (735 mg, 2.23 mmol) and palladium on carbon (10 wt. %, 20 mg) in absolute ethanol (20 mL) was stirred at ambient temperature under hydrogen gas (1 atm) for 16 h, at which time the flask was flushed with argon. The catalyst was filtered off on a pad of celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the product as a dark yellow oil (639 mg, 96% yield). MS (ES+) m/z 300.2 (M+H)⁺.

d) 5-(2-Cyano-ethanoylamino)-4-Isopropylamino-6-phenyl-nicotinic acid ethyl ester

A solution of the compound of the Example 67(c) (635 mg, 2.12 mmol), cyanoacetic acid (451 mg, 5.30 mmol), 4-methylmorpholine (1.17 mL, 1.06 mmol) in dimethylformamide (10 mL) was treated with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.016 g, 5.30 mmol), and the resultant mixture was stirred under argon at 45 °C for 3 hours. The reaction was then diluted with water (30 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic extracts were sequentially washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (1 x 25 mL), water (1 x 25 mL), brine (1 x 50 mL), and then dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to furnish the product (723 mg, 93% yield) as a pale brown oil. MS (ES+) m/z 367.4 (M+H)⁺.

e) 2-Cyanomethyl-1-Isopropyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of the compound of the Example 67(d) (723 mg, 1.97 mmol) and acetic acid (15 mL) was stirred in a sealed tube at 100 °C for 1 h. Concentration *in vacuo*, followed by silica gel chromatography provided the product (500 mg, 73% yield) as an ivory solid. MS (ES+) m/z 349.2 (M+H)⁺.

f) 2-(1-Cyano-1-hydroxyimino-methyl)-1-isopropyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of the compound of the Example 67(e) (530 mg, 1.52 mmol) in
5 acetic acid (11 mL) and water (1.5 mL) was added sodium nitrite (210 mg, 3.04
mmol), portionwise over 2 min. The reaction was stirred at ambient temperature for
16 h, at which time it was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in
dichloromethane (100 mL) and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate
solution (1 x 20 mL) and water (1 x 20 mL). Drying over anhydrous magnesium
10 sulfate, followed by concentration *in vacuo*, gave the product (574 mg, 100% yield)
as a pale yellow solid. MS (ES+) *m/z* 378.4 (M+H)⁺.

g) Ethyl 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1*H*-
imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate

15 A mixture of the compound of the Example 67(f) (574 mg, 1.52 mmol),
triethylamine (2 mL, 14.3 mmol), and hydroxylamine (50 wt. % solution in water,
0.120 mL, 1.96 mmol) in dioxane (30 mL) was heated in a sealed tube at 110 °C for
6 h. The mixture was cooled to ambient temperature, concentrated *in vacuo*, and
purified on silica gel (50:1 → 30:1 dichloromethane/methanol) to afford the product
20 (445 mg, 74% yield) as a pale yellow solid. MS (ES+) *m/z* 393.4 (M+H)⁺.

h) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid

To a solution of the compound of the Example 67(g) (440 mg, 1.12 mmol) in
25 4:1 methanol/tetrahydrofuran was added 6 *N* aqueous sodium hydroxide solution
(2.75 mL, 16.5 mmol). The mixture was vigorously stirred at ambient temperature
for 3 hours, at which time it was concentrated *in vacuo* and diluted with water (20
mL). The pH was adjusted to 7 by addition of 6 *N* hydrochloric acid (2.75 mL), and
the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined
30 organic extracts were washed with brine (1 x 15 mL), dried over magnesium sulfate
and concentrated *in vacuo* to furnish the product (380 mg, 93% yield) as a pale
yellow solid. MS (ES+) *m/z* 365.2 (M+H)⁺.

i) 1,1-Dimethylethyl (1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-
35 phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-pyrrolidinyl)carbamate

To a solution of the compound of the Example 67(h) (84 mg, 0.176 mmol),
pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester (66 mg, 0.352 mmol), 4-

methymorpholine (0.1 mL, 0.909 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (48 mg, 0.352 mmol) in dimethylformamide (3 mL) was added 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (68 mg, 0.352 mmol). The resultant mixture was stirred under argon at 45 °C for 2.5 h, at which time it was diluted with ethyl acetate (30 mL) and washed with water (3 x 10 mL). The organic phase was washed with brine (1 x 10 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated. Purification on silica gel (20:1 → 10:1 dichloromethane/methanol) provided the product (85 mg, 91% yield) as a pale yellow oil that solidified upon standing. MS (ES+) m/z 533.6 (M+H)⁺.

10

l) 4-[7-[(3-Amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

A solution of the compound of the Example 67(l) (85 mg, 0.160 mmol) in dichloromethane 3 mL was treated with trifluoroacetic acid (0.6 mL, 7.79 mmol). The reaction was stirred at ambient temperature for 1.5 h, at which time it was diluted with toluene (5 mL) and concentrated *in vacuo* to give the product (86 mg, 91% yield) as a pale tan solid. MS (ES+) m/z 433.6 (M+H)⁺.

15

Example 68

20

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-methyl-N-(1-methyl-4-piperidinyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and N,1-dimethyl-3-pyrrolidinamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l). MS(ES+) m/z 481.0 [M+H]⁺.

25

Example 69

30

Preparation of 4-(1-(4-aminobutyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-aminobutyl)carbamate for isopropylamine in step (a). MS(ES+) m/z 462.0 [M+H]⁺.

35

Example 70

114

Preparation of 4-(1-(4-aminobutyl)-7-((3-(methyamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-aminobutyl)carbamate for isopropylamine in step (a) and 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (f). MS(ES+) *m/z* 476.0 [M+H]⁺.

Example 71

10

Preparation of 1-(4-aminobutyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-N-((2-((phenylmethyl)amino)ethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

15

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-aminobutyl)carbamate for isopropylamine in step (a) and 1,1-dimethylethyl (2-aminoethyl)(phenylmethyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (f). MS(ES+) *m/z* 526.0 [M+H]⁺.

20

Example 72

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-N-3-pyrrolidinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

25

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (f). MS(ES+) *m/z* 433.4 [M+H]⁺.

30

Example 73

Preparation of 4-(7-((3-(methyamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

35

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (f). MS(ES+) *m/z* 447.6 [M+H]⁺.

Example 74

1.5

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-(3-aminopropyl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-aminobutyl)carbamate for isopropylamine in step (a) and ethanolamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) *m/z* 421.2 [M+H]⁺.

Example 75

10

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-N-2-propen-1-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting allyl amine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and omitting step (j). MS(ES+) *m/z* 404.4 [M+H]⁺.

Example 76

20 Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 3-(4-morpholinyl)-1-propanamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 477.0 [M+H]⁺.

Example 77

30

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride

35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 2-(1H-imidazol-4-yl)ethanamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 444.0 [M+H]⁺.

116

Example 78

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and 3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propanamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) *m/z* 490.0 [M+H]⁺.

Example 79

Preparation of N-(1-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)carbonyl)-3-pyrrolidinyl)-N-methylacetamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and N-methyl-N-3-pyrrolidinylacetamide for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) *m/z* 475.0 [M+H]⁺.

Example 80

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(dimethylamino)propyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), N,N-dimethyl-1,3-propanediamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 435.0 [M+H]⁺.

Example 81

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-N-3-pyrrolidinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting cyclopentylamine for isopropylamine in step (a) and 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) *m/z* 459.2 [M+H]⁺.

5

Example 82

Preparation of 4-(7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting cyclopentylamine for isopropylamine in step (a). MS(ES+) *m/z* 459.4 [M+H]⁺.

15

Example 83

Preparation of 4-(1-cyclopentyl-7-(3-(methyamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting cyclopentylamine for isopropylamine in step (a) and 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) *m/z* 473.4 [M+H]⁺.

25

Example 84

Preparation of (3R)-1-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)carbonyl)-3-pyrrolidinol hydrochloride

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), (3R)-3-pyrrolidinol for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 420.0 [M+H]⁺.

35

Example 85

Preparation of Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(diethylamino)propyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

118

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and N,N-diethyl-1,3-propanediamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l).

5 MS(ES+) *m/z* 463.0 [M+H]⁺.

Example 86

10 Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(2-methyl-1-piperidinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 3-(2-methyl-1-piperidinyl)-1-propanamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l) and 4N

15 HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 469.0 [M+H]⁺.

Example 87

20 Preparation of 4-[7-[3-amino-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 4-fluoroaniline for isopropylamine in step (a). MS(ES+) *m/z* 485.0

25 [M+H]⁺.

Example 88

30 Preparation of N-(2-aminoethyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting 4-fluoroaniline for isopropylamine in step (a) and 1,1-dimethylethyl (2-aminoethyl)carbamate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l).

35 MS(ES+) *m/z* 459.0 [M+H]⁺.

Example 89

119

Preparation of 4-(1-(4-aminophenyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 87 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-aminophenyl)carbamate for isopropylamine in step (a). MS(ES+) m/z 482.0 [M+H]⁺.

Example 90

Preparation of 4-(7-[(3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 87 by substituting 2,2,2-trifluoroethylamine for isopropylamine in step (a) and N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) m/z 501.0 [M+H]⁺.

Example 91

Preparation of 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 87 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and 2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethanamine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) m/z 481.0 [M+H]⁺.

Example 92

Preparation of 1-(1-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 87 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and 1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i). MS(ES+) m/z 550.0 [M+H]⁺.

Example 93

5 Preparation of 1-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)carbonyl)-3-piperidinecarboxamide hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 3-piperidinecarboxamide for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l) and 4N HCl/dioxane for
10 trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 461.0 [M+H]⁺.

Example 94

15 Preparation of N-(3-amino-2-hydroxypropyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and 1,1-dimethylethyl 5-(aminomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l). MS(ES+) *m/z* 423.0 [M+H]⁺.
20

Example 95

25 Preparation of N-(2-amino-3-hydroxypropyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 1,1-dimethylethyl 4-(aminomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (l) and 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH₂Cl₂ in step (j). MS(ES+) *m/z* 423.0 [M+H]⁺.
30

Example 96

35 Preparation of (4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)carbonyl)-2-piperazinyl)methanol hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 2-

121

[(methyloxy)methyl]piperazine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and 3M BCl_3 in MeOH for trifluoroacetic acid and CH_2Cl_2 in step (j). MS(ES+) m/z 449.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Example 97

Preparation of 4-[1-ethyl-7-[(3-[(methyloxy)methyl]-1-piperazinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine hydrochloride

10 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 67 by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a), 2-[(methyloxy)methyl]piperazine for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester in step (i) and 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid and CH_2Cl_2 in step (j). MS(ES+) m/z 483.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Example 98

Preparation of 4-[1-methyl-7-[(3-(methylanino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine hydrochloride

20

a) (Z)-2-Nitro-1-phenylethanamine

Triethylamine (8.4mL, .06mol) was added to a solution of methoxyamine-HCl (5.2g, .0625mol) in dimethylformamide (100mL) at 0°C in a ice bath. β -Nitrostyrene (7.50g, 0.05 mol) was added and stirred at 0°C for 15min then at RT
25 for 5min. Remove the precipitate by filtration and wash the solid with a small amount of DMF. Place the combined filtrate into an addition funnel and add dropwise over 30min to potassium *t*-butoxide (18.8g, 0.15mol) in DMF (150 mL) at 0°C. Remove the bath and stir at RT for 30min. Quench reaction with sat NH_4Cl (50 mL). Reaction volume reduced in 1/2 *in vacuo* and extracted with CH_2Cl_2 .
30 Wash with water, brine, dry Na_2SO_4 , filter and concentrate *in vacuo* to give the desired material as a yellow solid (7.8 g, 93%). MS(ES)⁺ m/e 165 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) Diethyl [[(2-nitro-1-phenylethyl)amino]methylidene]propanedioate

Diethyl malonate (17 mL, 0.09 mol) was added to the compound of Example
35 98(a) in triethylamine (30 mL) in a pressure bottle. The reaction was placed into an oil bath at 120°C and held for 1hr. Remove from heat and concentrate *in vacuo*. Dissolve the residue in hot CH_2Cl_2 (50 mL) and add 8% ethyl acetate/hexane (200 mL). Allow to cool to RT and then place in an ice bath for 1h. Collect precipitate

and wash with cold 8% ethyl acetate/ hexane. Dry under vacuum and to give the desired material as a yellow solid (7.7 g, 80%). MS(ES)⁺ m/e 335 [M+H]⁺.

c) Ethyl 4-hydroxy-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

5 The compound of Example 98(b) in diphenyl ether (70mL) was heated to 260°C for 20 min. with stirring. After cooling to RT, dilute with hexane (70 mL) and collect the resulting precipitate. Rinse with hexane and dry the precipitate under vacuum to give the desired product as an off-white solid (7.60 g, 81%). MS(ES)⁺ m/e 289 [M+H]⁺.

10

d) Ethyl 4-chloro-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

The compound of Example 98(c) and POCl₃ (7 mL) was heated in a pressure bottle for 1h at 115 °C. The volatiles were removed *in vacuo* after allowing the reaction to cool to RT. Dissolve the residue in CH₂Cl₂ and filter
15 through a plug of silica gel, flushing with additional CH₂Cl₂ (800 mL). The solvent was removed *in vacuo* to give the desired product as an oil that solidified on standing (3.10 g, 98%). MS(ES)⁺ m/e 307 [M+H]⁺.

e) Ethyl 4-(methylamino)-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

20 To the compound of Example 98(d) and Et₃N (0.75 mL, 3.60 mmol) in ethanol (30 mL) was added a solution of MeNH₂ in THF (1.80 mL, 2.0 M, 3.60 mmol). After stirring at RT for 16 h, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and passed through a plug of silica gel eluting with 5% EtOAc/hexane. The solvent was removed to give the desired product as a solid
25 (0.88 g, 98%). MS(ES)⁺ m/e 302 [M+H]⁺.

f) Ethyl 5-amino-4-(methylamino)-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

To a solution of the compound of Example 98(e) in EtOH (30 mL) was added 10% Pd/C (0.1 g). The reaction vessel was fitted with a H₂ filled balloon and
30 heated to 45°C for 16h. The reaction was allowed to cool to RT and the H₂ was vented. Celite and additional CH₂Cl₂ were added to the mixture. The solid material was removed by filtration. The solids were washed with 5% MeOH/CH₂Cl₂. The solvent was removed from the combined filtrate to give the desired product as a yellow solid (0.81 g, 100%). MS(ES)⁺ m/e 272 [M+H]⁺.

35

g) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid

This compound was prepared in a manner analogous to the preparation of the compound of Example 67(h), except substituting the compound of Example 98(f) for the compound of Example 67(g). MS (ES+) m/z 337(M+H)⁺.

- 5 h) 1,1-Dimethylethyl (1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-pyrrolidiny)methylcarbamate

This compound was prepared in a manner analogous to the preparation of the compound of Example 67(i), except substituting methyl-pyrrolidin-3-yl-carbamic acid dimethyl-ethyl ester for pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS (ES+) m/z 519 (M+H)⁺.

- 10 i) 4-(1-Methyl-7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidiny]carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine hydrochloride

The title compound was prepared in a manner analogous to the preparation of the compound of Example 67(j), except substituting the compound of Example 98(h) for the compound of Example 67(i) and substituting 4N HCl/dioxane for trifluoroacetic acid in CH₂Cl₂. MS (ES+) m/z 419 (M+H)⁺.

Example 99

- 20 Preparation of 4-(7-[(3-amino-1-pyrrolidiny]carbonyl)-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 98 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate for 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate in step (h). MS(ES+) m/z 405.0 [M+H]⁺.

Example 100

- 30 Preparation of 4-(1-butyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidiny]carbonyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine hydrochloride

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 98 by substituting butylamine for methylamine in step (e). MS(ES+) m/z 461.0 [M+H]⁺.

35

Example 101

- Preparation of 4-(7-[(3-amino-1-pyrrolidiny]carbonyl)-1-butyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine hydrochloride

124

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 98 by substituting butylamine for methylamine in step (e) and 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate for 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate in step (h). MS(ES⁺) m/z 447.0 [M+H]⁺.

Example 102

Preparation of N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-4-piperidinecarboxamide trifluoroacetate

a) Ethyl 2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonylamino]-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate

This compound was prepared in a manner analogous to the preparation of the compound of Example 87(a) through 87(g), except substituting ethylamine for isopropylamine. MS (ES⁺) m/z 379(M+H)⁺.

b) Ethyl 2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonylamino]-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate

A solution consisting of the compound of Example 102(a) (24.7 mmol) in 1,2-dichloroethane (140 mL) and pyridine (70 mL) with di-*t*-butyl dicarbonate (21.54 g, 98.8 mmol) and DMAP (3.01 g, 24.7 mmol) was stirred at 85 °C in a sealed flask for 1 h. The product mixture was partitioned between EtOAc and 1N HCl, the layers separated and the organic extract washed with 1N HCl then brine, dried (Na₂SO₄) and all volatiles removed *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc to afford the desired compound as beige solid. MS (ES⁺) m/z 479(M+H)⁺.

c) 2-[4-((1,1-Dimethylethyl)oxy)carbonylamino]-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid

This compound was prepared in a manner analogous to the preparation of the compound of Example 87(h), except substituting the compound of Example 102(b) for the compound of Example 87(g). MS (ES⁺) m/z 451(M+H)⁺.

d) 1,1-Dimethylethyl [4-(7-amino-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]carbamate

To a suspension of the compound of 102(c) (0.14 g, 0.30 mmol) in toluene(5 mL) at RT was added Et₃N (83 uL, 0.45 mmol) followed by

diphenylphosphoryl azide (65 μ L, 0.30 mmol). The mixture was stirred at RT for 15 min and then at reflux for 1 h. Water (0.5 mL) was added and the solution was heated to reflux for 24 h. After allowing the reaction to cool to RT, the solvent was in vacuo. The residue was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), washed with H_2O (2 x 5 mL) and brine (5 mL). Flash chromatography (2-5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, silica gel) gave 0.07 g (55%) of the desired compound. MS (ES+) m/z 422(M+H)⁺.

e) Phenylmethyl 4-[(2-{4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]amino)carbonyl]-1-piperidinecarboxylate

A solution of the compound of 102(d) (0.14 g, 0.33 mmol) in THF (3 mL), pyridine (0.1 mL) and phenylmethyl 4-(chlorocarbonyl)-1-piperidinecarboxylate (0.14 g, 0.50 mmol) was stirred at 60 °C for 1 h. After cooling to RT, the solvent was removed in vacuo. Flash chromatography (2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, silica gel) gave 0.11 g (50%) of the desired compound. MS (ES+) m/z 667(M+H)⁺.

f) *N*-[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]-4-piperidinecarboxamide trifluoroacetate

To a solution of 102(e) (0.05 g, 0.075 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at -5 °C was added BBr_3 (1 mL, 1.0 M in CH_2Cl_2 , 1 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then RT for 1 h. The mixture was diluted with MeOH (5 mL) and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was subjected to reverse phase preparative HPLC (acetonitrile water gradient + 0.1% TFA) to give the 0.018 g (33%) of the title compound. MS (ES+) m/z 433(M+H)⁺.

Example 103

Preparation of *N*-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]-*N*-3-pyrrolidinylurea trifluoroacetate

a) 1,1-Dimethylethyl 3-[(2-{4-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]amino)carbonyl]amino)-1-pyrrolidinecarboxylate

DPPA (53 μ L) was added dropwise to a mixture of the compound of Example 102(c) (100 mg, 0.20 mmol) and Et_3N (37 μ L) in toluene (2 mL) at RT. After 30 min. at RT, the reaction was heated at 80 °C for 30 min and then cooled to RT. 1,1-Dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate (62 mg) was added to the

resulting yellow precipitate and mixture was stirred at RT overnight, heated to 90 °C for 3 hr and cooled to RT. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with 10% aq. tartaric acid, saturated NaHCO₃, brine and dried over Na₂SO₄.

Removal of the solvent followed by the purification of the residue by flash chromatography (5% MeOH/CH₂Cl₂, silica gel) gave 133 mg of the desired material as a light yellow solid.

b) *N*-[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]-*N*-3-pyrrolidinylurea

A solution of the compound of Example 103(a) and TFA (0.5 mL) in CH₂Cl₂ was stirred at RT for 1 hr. The solvent was removed in vacuo and the residue was azeotroped from toluene. The title compound was isolated by reverse phase HPLC (H₂O/CH₃CN/0.1%TFA) to give 40 mg of the title compound as a light brown. MS (ES+) *m/z* 434.4 (M+H)⁺.

Example 104

Preparation of 3-amino-*N*-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]-1-pyrrolidinecarboxamide trifluoroacetate

The title compound was prepared in a manner analogous to the preparation of the compound of Example 103 except substituting 1,1-dimethylethyl 3-pyrrolidinylcarbamate for 1,1-dimethylethyl 3-amino-1-pyrrolidinecarboxylate. MS (ES+) *m/z* 434.2 (M+H)⁺.

Example 105

Preparation of 4-[1-ethyl-7-[4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

a) [2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]methanol

To the solution of the compound of Example 67(g) (0.50 g, 1.32 mmol) in THF (10 mL) in an ice bath was added dropwise a solution of LAH (2.64 mL, 1M in THF, 2.64 mmol). After stirring for 15 min., the reaction was quenched by sequential dropwise addition of water (100 uL), 15% NaOH (100 uL) and water (300 uL). The resulting suspension was stirred for 5 min. and then filtered. The

filtrate was concentrated in vacuo to give the desired product (0.42 g, 93%). MS (ES+) m/z 337 (M+H)⁺.

5 b) 4-[7-(Chloromethyl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

The compound of Example 105(a) in CH₂Cl₂ (30 mL) and SOCl₂ (13.4 mmol) was stirred at room temperature for 2h. DMF (0.5 mL) was added and the reaction was stirred for 1h. A solution of 6N HCl was added and the reaction was stirred for 0.5h. The desired material was isolated by filtration to give 0.72 g of the
10 desired compound as a solid. MS (ES+) m/z 355 (M+H)⁺.

c) 4-[1-Ethyl-7-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 105(b) (50 mg, 0.13 mmol) and 1-methylpiperazine (0.52 mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) was stirred at RT for 18 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (15mL), washed with water, brine, and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed in vacuo. The title compound was isolated as a solid (29 mg) by preparative reverse phase HPLC (acetonitrile water gradient + 0.1% TFA). MS (ES+) m/z 419 (M+H)⁺.
20

Example 106

Preparation of N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)methyl]-N,1-dimethyl-4-piperdinamine

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting N,1-dimethyl-4-piperdinamine for 1-methylpiperazine in step (c) and omitting the preparative reverse phase HPLC purification. MS(ES+) m/z 447.0 [M+H]⁺.

30

Example 107

Preparation of 4-(1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)methyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

35

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting 1,1-dimethylethyl methyl(3-pyrrolidinyl)carbamate for 1-methylpiperazine in step (c). MS(ES+) m/z 419.0 [M+H]⁺.

Example 108

5 **Preparation of (3-amino-2,2-dimethylpropyl)(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)methylamine trifluoroacetate**

 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting 2,2-dimethyl-1,3-propanediamine for 1-methylpiperazine in step (c). MS(ES+) m/z 421.0 [M+H]⁺.

10

Example 109

15 **Preparation of 4-(7-((3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl)methyl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate**

 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting N,N-dimethyl-3-pyrrolidinamine for 1-methylpiperazine in step (c). MS(ES+) m/z 433.0 [M+H]⁺.

20

Example 110

Preparation of 4-(7-((3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl)methyl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting (3R)-3-pyrrolidinamine for 1-methylpiperazine in step (c) and omitting the reverse phase preparative HPLC purification. MS(ES+) m/z 405.0 [M+H]⁺.

30

Example 111

Preparation of 4-(1-ethyl-7-(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)methyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine

35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting hexahydro-1H-1,4-diazepine for 1-methylpiperazine in step (c) and omitting the reverse phase preparative HPLC purification. MS(ES+) m/z 419.0 [M+H]⁺.

40

Example 112

Preparation of 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(1-piperazinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

- 5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 105 by substituting piperazine for 1-methylpiperazine in step (c) and omitting the reverse phase preparative HPLC purification. MS(ES+) m/z 405.0 [M+H]⁺.

Example 113

10

Preparation of [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]methanol hydrochloride

- 15 a) Ethyl 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate

The desired compound was prepared in an analogous manner to Example 67(g) by substituting ethylamine for isopropylamine in step (a) and 3-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid in step (b).

- 20 b) [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]methanol hydrochloride

- The title compound was prepared in an analogous manner to the compound of Example 105(a) substituting the compound of Example 113(a) for the compound of Example 67(g) and triturating the purified product from 3n HCl. MS(ES+) m/z 371.0 [M+H]⁺.
- 25

Example 114

- 30 Preparation 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(3-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- a) Ethyl (3-nitropyridin-4-yl)amine

- A solution consisting of 4-ethoxy-3-nitropyridine (15.0 g, 97.3 mmol) and EtNH₂ (46.5 mL, 70% aq. solution, 584 mmol) in EtOH (30 mL) was stirred at 85 °C in a pressure vessel for 2 h. Removal of all volatiles *in vacuo* afforded the title compound (16.2 g, 99 %). MS (ES+) m/z 168(M+H)⁺.
- 35

- b) Ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine

130

A mixture of ethyl (3-nitropyridin-4-yl)amine (11.8 g, 70.0 mmol), acetic acid (140 mL), sodium acetate (28.7 g, 0.35 mol) and bromine (13.4 g, 84.0 mmol) was stirred in a pressure vessel at 100 °C for 18 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between CH₂Cl₂ and water. The aqueous layer was
5 made basic (pH ~ 8) with NaHCO₃ and further extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with water, brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed *in vacuo* and the residue subjected to flash chromatography (20% EtOAc/hexanes, silica gel) to give 10.4 g (60%) of the desired compound. MS (ES+) m/z 246(M+H)⁺.

10

c) 5-Bromo-2-chloro-N⁴-ethyl-pyridine-3,4-diamine

To a solution of ethyl (3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)amine (22.0 g, 89.4 mmol) in conc HCl (250 mL) was added in portions tin(II) chloride dihydrate (60.6 g, 270 mmol). The mixture was stirred at RT for 1h and then poured onto ice (300 g).
15 EtOAc (500 mL) was added and the mixture made basic (pH~10) with solid NaOH. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with water, brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed *in vacuo* and the residue subjected to flash chromatography (25% EtOAc/hexanes, silica gel) to give 17.8 g (80%) of the desired compound. MS (ES+) m/z
20 250(M+H)⁺.

d) N-(5-Bromo-2-chloro-4-ethylamino-pyridin-3-yl)-cyanoacetamide

To a solution of 5-bromo-2-chloro-N⁴-ethyl-pyridine-3,4-diamine (17.7 g, 70.9 mmol) in DMF (100 mL) at 0 °C was added cyanoacetic acid (9.06 g, 106 mmol), N-methyl morpholine (39 mL, 350 mmol) and EDCI (20.3 g, 106 mmol).
25 The cooling bath was removed and stirring continued 3h. The reaction was diluted with EtOAc (300 mL) and washed with water and brine. The solvent was removed *in vacuo* to give a solid. Recrystallization from EtOAc/hexanes afforded the desired compound (22.5 g). MS (ES+) m/z 317(M+H)⁺.

30

e) (7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-acetonitrile

A solution of N-(5-bromo-2-chloro-4-ethylamino-pyridin-3-yl)-cyanoacetamide (35.6 g, 112 mmol) in acetic acid (300 mL) was stirred at 90 °C for 1h. The solvent was removed *in vacuo* to give the desired compound (29.5 g).

35 This was used without further purification. MS (ES+) m/z 299(M+H)⁺.

f) (7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-hydroxylimino-acetonitrile

To a mixture of (7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-acetonitrile (29.5 g, 98 mmol) in 2 N HCl (400 mL) at RT was added portion wise
5 over 20 min sodium nitrite (14.0 g, 203 mmol). After stirring for an additional 30 min the resulting precipitate isolated by filtration, washed with water and dried to afford the desired compound (32 g). This was used without further purification. MS (ES+) m/z 328(M+H)⁺.

10 g) 4-(7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine

A solution of the compound of Example 114(f) (98 mmol crude from previous step), Et₃N (40 mL) and 50% aq hydroxyl amine (16 mL) in THF (250 mL) heated to 80 °C in a sealed pressure vessel for 1.5h. After cooling to RT, the
15 reaction was poured into water and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed in vacuo. The crude bis-oxime was dissolved in dioxane (200 mL) and Et₃N (35 mL) and heated to 150 °C in a sealed pressure vessel for 1.5h. After allowing the reaction to cool to RT, the solvent was removed in vacuo to give a solid.
20 Recrystallization from CH₂Cl₂ afforded the desired compound (17.3 g). MS (ES+) m/z 343(M+H)⁺.

h) 1,1-Dimethylethyl [4-(7-bromo-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]carbamate

25 A solution of the compound of Example 114(g) (8.50 g, 24.7 mmol), pyridine (70 mL), di-*t*-butyl dicarbonate (21.5 g, 98.8 mmol) and DMAP (3.01 g, 24.7 mmol) in 1,2-dichloroethane (140 mL) was stirred at 85 °C in a sealed flask for 1 h. The product mixture was partitioned between EtOAc and 1N HCl. The layers were separated and the organic extract washed with 1N HCl, brine and dried (Na₂SO₄).
30 The solvent was removed in vacuo and the resulting solid triturated with EtOAc to afford the desired compound as beige solid (5.08 g). The mother liquor was evaporated to dryness and treated with 2% trifluoroacetic acid in CH₂Cl₂ (100mL) for 20 h. The reaction mixture was neutralized with sat NaHCO₃, washed with brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed in vacuo and the residue was
35 subjected to flash chromatography (20% EtOAc/hexane, silica gel) to afford an additional crop of the desired compound (2.45g). The combined yield of the desired compound was 8.55g (78%). MS (ES+) m/z 443(M+H)⁺.

132

l) 1,1-Dimethylethyl [4-(4-chloro-1-ethyl-7-hydroxy-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]carbamate

To a solution of the compound of Example 114(h) (2.00 g, 4.51 mmol) in THF (80 mL), at -100 °C was added *n*-BuLi (4.50 mL, 2.5 M in hexane, 11.3 mmol) dropwise. After five minutes, a solution of B(OMe)₃ (1.50 mL, 13.5 mmol) in THF (2 mL) was added. After 10 min., the cooling bath was removed. After 1.5 h, 3M NaOH (3 mL) and 30% w/w H₂O₂ (9 mL) were added to the reaction. After an additional 1h, the reaction was quenched by adding EtOAc and washing sequentially with 1N HCl, H₂O and brine and then drying over Na₂SO₄. The solvent was removed in vacuo and the residue triturated with EtOAc to afford the desired compound (1.45 g). MS (ES+) *m/z* 381(M+H)⁺.

j) 1,1-Dimethylethyl [4-(1-ethyl-7-hydroxy-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]carbamate

The compound of Example 114(i) (1.40 g, 3.67 mmol), phenylboronic acid (0.90 g, 7.34 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (0.24 g) were added to 1,4-dioxane (40 mL) and 2M Na₂CO₃ (4.04 mL, 8.1 mmol). The reaction vessel was purged with nitrogen, sealed and heated to 90 °C for 18 h. After allowing the reaction to cool to RT, the solids were removed by filtration. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue subjected to flash chromatography (75% EtOAc/hexanes, silica gel) to give the desired compound (1.18 g). MS (ES+) *m/z* 423(M+H)⁺.

k) 4-{1-Ethyl-4-phenyl-7-[(4-piperidinylmethyl)oxy]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine

To a suspension of polymer-bound PPh₃ (0.96 g, 1.2 mmol/g loading, 1.15 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), was added 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate (0.50 g, 2.30 mmol) and DEAD (0.18 mL, 1.15 mmol) dropwise. After 30 min, the suspension was cooled to 0 °C. A solution of the compound of Example 114(j) (0.10 g, 0.23 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added. After 1h at 0 °C, solids were removed by filtration and exhaustively washed with CH₂Cl₂. The combined filtrates were concentrated in vacuo and the resulting residue subjected to flash chromatography (35% EtOAc/hexane, silica gel) to give the desired title compound as a di-*t*-butylcarbamate. MS (ES+) *m/z* 620(M+H)⁺.

The di-*t*-butyl carbamate obtained above was dissolved in TFA (2 mL) and CH₂Cl₂ (2 mL). After 2h, the solvent was removed in vacuo and the residue

subjected to preparative reverse phase HPLC (CH₃CN/water gradient, 0.1%TFA) to give 34 mg of the title compound as a white solid. MS (ES+) m/z 420(M+H)⁺.

Example 115

5

Preparation of 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-hydroxybutyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 394.0 [M+H]⁺

Example 116

15 Preparation of 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[(4-piperidinyl)methyl]oxy]-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j). MS(ES+) m/z 454.0 [M+H]⁺

Example 117 :

25 Preparation of 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (4-hydroxybutyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 428.0 [M+H]⁺

Example 118

35 Preparation of 4-[7-[(2-aminoethyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-hydroxyethyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 386.0 [M+H]⁺

40

Example 119

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((3-pyrrolidinylmethyl)oxy)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺

10 **Example 120**

Preparation of 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 380.0 $[M+H]^+$

20 Example 121

Preparation of 4-(7-[(2S)-2-amino-3-phenylpropyloxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl [(1S)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)ethyl]carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k).
MS(ES+) m/z 456.0 [M+H]⁺

Example 122

Preparation of 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(3-piperidinylloxy)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺

40 **Example 123**

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((2-(4-piperidinyl)ethoxy)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺

Example 124

Preparation of 4-(7-((2R)-2-amino-3-phenylpropyloxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl [(1R)-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)ethyl]carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 458.0 [M+H]⁺

Example 125

Preparation of 4-(1-ethyl-7-((2-(methylamino)ethoxy)-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (2-hydroxyethyl)methylcarbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 380.0 [M+H]⁺

Example 126

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((2-((phenylmethyl)amino)ethoxy)-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (2-hydroxyethyl)(phenylmethyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 458.0 [M+H]⁺

Example 127

136

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[(3-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo-[4,5-clopyridin-2-yl])-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl 3-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 420.0 [M+H]⁺

Example 128

Preparation of 4-(7-[(5-aminopentyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-clopyridin-2-yl])-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (5-hydroxypentyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺

Example 129

Preparation of 4-(7-[13-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-clopyridin-2-yl])-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 438.0 [M+H]⁺

Example 130

Preparation of 4-(7-[12-(dimethylamino)ethyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo-[4,5-clopyridin-2-yl])-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 2-(dimethylamino)ethanol for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 394.0 [M+H]⁺

Example 131

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]oxy)-1H-imidazo-[4,5-clopyridin-2-yl])-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

137

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (2S)-2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k).
- 5 MS(ES+) m/z 406.0 [M+H]⁺

Example 132

- Preparation of 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[2-(2R)-2-pyrrolidinylmethoxy]-1H-imidazo-
10 [4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (2R)-2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k).
- 15 MS(ES+) m/z 406.0 [M+H]⁺

Example 133

- Preparation of 4-[7-[3-aminopropyl]oxy]-4-(2-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-
20 c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 2-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 414.0 [M+H]⁺
- 25

Example 134

- Preparation of 4-[7-[3-aminopropyl]oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-
30 c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 414.0 [M+H]⁺
- 35

Example 135

- Preparation of 4-[7-[3-aminopropyl]oxy]-4-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-
40 c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

138

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 4-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 414.0 [M+H]⁺

Example 136

Preparation of 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-[5-chloro-2-(methoxy)phenyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 5-chloro-2-methoxyphenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 444.0 [M+H]⁺

Example 137

Preparation of 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-4-chlorophenol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 5-chloro-2-methoxyphenylboronic acid for phenylboronic acid in step (j); 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate and BCl₃/MeOH for trifluoroacetic acid/CH₂Cl₂ in step (k). MS(ES+) m/z 430.0 [M+H]⁺

Example 138

Preparation of 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-(2-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 2-pyridineboronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 381.0 [M+H]⁺

Example 139

139

Preparation of 4-(7-((3-(dimethylamino)propyloxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-(dimethylamino)-1-propanol for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 408.0 [M+H]⁺

Example 140

10 Preparation of 4-(1-ethyl-7-((3-(4-morpholinyl)propyloxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-(4-morpholinyl)-1-propanol for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 450.0 [M+H]⁺

Example 141

20 Preparation of 4-(1-ethyl-7-((3-(methvlamino)propyloxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)methylcarbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 394.0 [M+H]⁺

Example 142

30 Preparation of 4-(1-ethyl-7-((3-hydrazinopropyl)oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl 1-(2-hydroxyethyl)hydrazinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 395.0 [M+H]⁺

Example 143

40 Preparation of 2-((3-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl)amino)ethanol trifluoroacetate

148

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 424.0 [M+H]⁺

Example 144

Preparation of 4-(1-ethyl-7-[3-(hydroxamino)propyloxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl hydroxy(3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 398.0 [M+H]⁺

Example 145

Preparation of N-(3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[3-aminopropyloxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenyl)-N'-phenylurea trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-[[[(phenylamino)carbonyl]amino]phenyl]boronic acid for phenylboronic acid in step (j) and 1,1-dimethylethyl (3-hydroxypropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 514.0 [M+H]⁺

Example 146

Preparation of 3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy-1-propanol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-propanol for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z 381.0 [M+H]⁺

Example 147

Preparation of 4-[7-[4-amino-2-methylbutyloxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

191

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl (4-hydroxy-3-methylbutyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z
5 408.0 [M+H]⁺

Example 148

10 Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((2-(2-piperidinyl)ethoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting 1,1-dimethylethyl 2-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k). MS(ES+) m/z
15 434.0 [M+H]⁺

Example 149

20 Preparation of N-(4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)butyl)benzenesulfonamide

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting N-(4-hydroxybutyl)benzenesulfonamide for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k) and omitting the treatment with
25 trifluoroacetic acid/CH₂Cl₂ and reverse phase HPLC. MS(ES+) m/z 534.0 [M+H]⁺

Example 150

30 Preparation of N-(4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)butyl)methanesulfonamide

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 114 by substituting N-(4-hydroxybutyl)methanesulfonamide for 1,1-dimethylethyl 4-(hydroxymethyl)-1-piperidinecarboxylate in step (k) and omitting the treatment with
35 trifluoroacetic acid/CH₂Cl₂ and reverse phase HPLC. MS(ES+) m/z 472.0 [M+H]⁺

Example 151

40 Preparation of 1-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)-3-(4-morpholinyl)-2-propanol trifluoroacetate

a) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ol

The compound of Example 114(j) (50 mg, 0.12 mmol) was stirred in 30% TFA/CH₂Cl₂ for 1h. The solvent was removed in vacuo and the residue was azeotroped from toluene to give the desired compound. MS(ES+) m/z 323 (M+H)⁺.

b) 4-[1-Ethyl-7-[(2-oxdranylmethyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

A mixture of the compound of Example 151(a) (39 mg, 0.12 mmol), Ca₂CO₃ (195 mg, 0.80 mmol) and bromoephhydrin (22 uL, 0.25 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at RT for 18h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried. The solvent was removed in vacuo to give the desired compound (40 mg). MS(ES+) m/z 379 (M+H)⁺.

c) 1-[[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]-3-(4-morpholinyl)-2-propanol trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 151(b) (40 mg, 0.11 mmol) and morpholine (0.8 mmol) in EtOH (1 mL) was heated at 90 °C for 15 min. The solvent was removed in vacuo and the resulting residue subjected to preparative reverse phase HPLC (acetonitrile water gradient + 0.1% TFA) to give the title compound (25 mg). MS(ES+) m/z 466 (M+H)⁺.

Example 152Preparation of 4-[1-ethyl-7-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

a) 4-[7-[(2-Bromoethyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

A mixture of the compound of Example 151(a) (84 mg, 0.20 mmol), Ca₂CO₃ (195 mg, 0.80 mmol) and 1,2-dibromoethane (89 uL, 0.80 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at RT for 18h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with water and dried. The solvent was removed in vacuo to give the desired compound. MS(ES+) m/z 430 (M+H)⁺.

143

b) 4-(1-Ethyl-7-([2-(4-morpholinyl)ethyl]oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

5 A solution of the compound of Example 152(a) (0.20 mmol) and morpholine (1.0 mmol) in THF (2 mL) was heated at 80 °C for 20h. The solvent was removed in vacuo and the resulting residue subjected to preparative reverse phase HPLC (acetonitrile water gradient + 0.1% TFA) to give the title compound. MS(ES+) m/z 436 (M+H)⁺.

10 Example 153

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and piperidine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 448.0 [M+H]⁺

Example 154

20 Preparation of (2-aminoethyl)(2-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)ethyl)amine trifluoroacetate

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,2-diaminoethane for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 409.0 [M+H]⁺

Example 155

30 Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-([2-(1-piperazinyl)ethyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting piperazine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 435.0 [M+H]⁺

35 Example 156

Preparation of 4-(7-([2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

144

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1-acetylpiperazine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 477.0 [M+H]⁺

5

Example 157

Preparation of 4-(1-ethyl-7-((3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl)oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1-methylpiperazine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 463.0 [M+H]⁺

Example 158

15

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((3-(1-piperazinyl)propyl)oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and piperazine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 449.0 [M+H]⁺

Example 159

25

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((2-(1-piperidinyl)ethyl)oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting piperidine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 434.0 [M+H]⁺

Example 160

35

Preparation of (3-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methanamine trifluoroacetate

40

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and N,N,N'-trimethyl-1,2-ethanediamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 465.0 [M+H]⁺

14.5

Example 161

5 Preparation of 3-[3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl]amino]-1,2-propanediol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 3-amino-1,2-propanediol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 454.0 [M+H]⁺

10

Example 162

15 Preparation of 4-(7-[3-([2,4-bis(methyloxy)phenyl]methyl)amino]propyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1-[2,4-bis(methyloxy)phenyl]methanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 530.0 [M+H]⁺

20

Example 163

25 Preparation of (2S)-2-[3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl]amino]-4-methyl-1-pentanol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and (2R)-2-amino-4-methyl-1-pentanol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 480.0 [M+H]⁺

30

Example 164

35 Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[3-(2-pyridin-4-yl-ethylamino)-propoxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(4-pyridinyl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 485.6 [M+H]⁺

40

Example 165

Preparation of 4-(2-[3-[2-(4-amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy-propylamino)-ethyl]-benzenesulfonamide trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 563.4 $[M+H]^+$

10 **Example 166**

Preparation of 4-(1-ethyl-7-[3-[2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-ethylamino]-propoxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 487.8 $[M+H]^+$

20 Example 167

Preparation of 4-(7-[3-[2-(4-amino-phenyl)-ethylamino]-propoxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(2-aminoethyl)aniline for morpholine in step (b). MS (ES⁺) m/z 499.6 [M+H]⁺

Example 168

Preparation of 4-(1-ethyl-7-[3-[2-(1H-imidazo-4-yl)-ethylamino]-propoxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(1H-imidazo[4-y]l)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 474.4 [M+H]⁺

Example 169

147

Preparation of 4-(1-ethyl-7-[3-(3-imidazol-1-yl-propylamino)-propoxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(1H-imidazol-1-yl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 488.4 [M+H]⁺

Example 170

10 Preparation of 4-(2-[3-[2-(4-amino-furan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yloxy]-propylamino]-ethyl)-phenol trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(2-aminoethyl)phenol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 500.4 [M+H]⁺

Example 171

20 Preparation of 2-[3-[2-(4-amino-furan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yloxy]-propylamino]-1-phenyl-ethanol trifluoroacetate

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-amino-1-phenylethanol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 500.4 [M+H]⁺

Example 172

30 Preparation of 4-(1-ethyl-7-[3-(3-morpholin-4-yl-propylamino)-propoxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 3-(4-morpholinyl)-1-propanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 507.4 [M+H]⁺

Example 173

40 Preparation of 4-(1-ethyl-7-[3-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethylamino]-propoxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine trifluoroacetate

148

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-[5-(methyloxy)-1H-indol-3-yl]ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 553.6 [M+H]⁺

5

Example 174

Preparation of 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}propyl)amino]ethyl}benzenesulfonamide trifluoroacetate

10

a) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ol

The desired compound was prepared in an analogous manner to the compound of Example 151(a) substituting 1,1-dimethylethyl {4-[4-(3-chlorophenyl)-7-hydroxy-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-yl}carbamate for the compound of Example 114(j).

15

b) 4-[7-[(3-Bromopropyl)oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

20

The desired compound was prepared in a manner analogous to that of Example 152(a) substituting the compound of Example 174(a) for the compound of Example 151(a) and 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane.

c) 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}propyl)amino]ethyl}benzenesulfonamide trifluoroacetate

25

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152(b) substituting the compound of Example 174(b) for the compound of Example 152(a) and 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide for morpholine. MS (ES+) m/z 597.4 [M+H]⁺

30

Example 175

Preparation of 4-{4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[(3-{[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]amino}propyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

35

149

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 174 by substituting 2-(1H-imidazol-4-yl)ethanamine for 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide in step (c). MS (ES+) m/z 508.4 [M+H]⁺

5

Example 176

Preparation of (S)-3-((3-((2-(4-amino-furazan-3-yl)-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propylamino)-propane-1,2-diol trifluoroacetate

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and (2S)-3-amino-1,2-propanediol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 454.4 [M+H]⁺

Example 177

15

Preparation of 4-((7-((3-((3-aminophenyl)methylamino)propyl)oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 3-(aminomethyl)aniline for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 485.6 [M+H]⁺

Example 178

25

Preparation of 4-((1-ethyl-7-((3-((5-methyl-2-pyrazinyl)methylamino)propyl)oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1-(5-methyl-2-pyrazinyl)methanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 486.6 [M+H]⁺

Example 179

35

Preparation of 5-((3-((3-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl)amino)methyl)-2-methyl-4-pyrimidinamine trifluoroacetate

15e

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 174 by substituting 1-(2-methyl-5-pyrimidinyl)methanamine for 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide in step (c). MS (ES+) m/z 535.4 [M+H]⁺

5

Example 180

Preparation of 3-{[3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}propyl]amino}-1,2-propanediol trifluoroacetate

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 174 by substituting 3-amino-1,2-propanediol for 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide in step (c). MS (ES+) m/z 488.4 [M+H]⁺

Example 181

15

Preparation of 4-{2-{[3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}propyl]amino}ethyl}phenol trifluoroacetate

a) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ol

The desired compound was prepared in an analogous manner to the compound of Example 151(a) substituting 1,1-dimethylethyl {4-[1-ethyl-7-hydroxy-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-yl}carbamate for the compound of Example 114(j).

25

b) 4-{7-{[3-(Bromopropyl)oxy]-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine}

The desired compound was prepared in a manner analogous to that of Example 152(a) substituting the compound of Example 181(a) for the compound of Example 151(a) and 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane.

30

c) 4-{2-{[3-{[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}propyl]amino}ethyl}phenol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152(b) substituting the compound of Example 181(b) for the compound of Example 152(a) and 4-(2-aminoethyl)phenol for morpholine. MS (ES+) m/z 489.4 [M+H]⁺

35

Example 182

157

Preparation of 4-[3-[2-(4-aminophenyl)ethylamino]propyl]oxy-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181 by substituting 4-(2-aminoethyl)aniline for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c). MS (ES+) m/z 488.2 [M+H]⁺

Example 183

10 Preparation of 4-[3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl]amino[methyl]benzenesulfonamide trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 174 by substituting 4-(aminomethyl)benzenesulfonamide for 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide in step (c). MS (ES+) m/z 583.4 [M+H]⁺

Example 184

20 Preparation of 1-[3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl]amino-1-deoxy-D-glucitol trifluoroacetate

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 174 by substituting 1-amino-1-deoxy-D-glucitol for 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide in step (c). MS (ES+) m/z 578.6 [M+H]⁺

Example 185

30 Preparation of 4-[2-[3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl]amino[ethyl]benzenesulfonamide trifluoroacetate

35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181 by substituting 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c). MS (ES+) m/z 552.4 [M+H]⁺

Example 186

152

Preparation of 3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrral-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]propyl 4-(aminomethyl)benzoate trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181
 5 by substituting 4-(aminomethyl)benzoic acid for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c).
 MS (ES+) m/z 503.4 [M+H]⁺

Example 187

- 10 Preparation of 1-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]-3-[(3-aminophenyl)methylamino]-2-propanol trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 151
 15 by substituting 4-(aminomethyl)aniline for morpholine in step (c). MS (ES+) m/z
 501.4 [M+H]⁺

Example 188

- 20 Preparation of 4-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]-2-hydroxypropyl)amino]methylbenzenesulfonamide trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 151
 25 by substituting 4-(aminomethyl)benzenesulfonamide for morpholine in step (c). MS
 (ES+) m/z 565.4 [M+H]⁺

Example 189

- 30 Preparation of 4-[(1R)-2-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]propyl)amino]-1-hydroxyethyl]-1,2-benzenediol trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152
 35 by substituting 1,3-dibromopropane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-[(1R)-2-amino-1-hydroxyethyl]-1,2-benzenediol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z
 532.4 [M+H]⁺

Example 190

Preparation of 4-[(1R)-2-[(3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]-2-hydroxypropyl)amino]-1-hydroxyethyl]-1,2-benzenediol trifluoroacetate

5

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 151 by substituting 4-[(1R)-2-amino-1-hydroxyethyl]-1,2-benzenediol for morpholine in step (c). MS (ES+) m/z 548.4 [M+H]⁺

10

Example 191

Preparation of N-(4-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]butyl)-1,4-benzenediamine trifluoroacetate

15

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1,4-benzenediamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 484.4 [M+H]⁺

Example 192

20

Preparation of 3-[(4-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy]butyl)amino]-1,2-propanediol trifluoroacetate

25

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 3-amino-1,2-propanediol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 468.0 [M+H]⁺

Example 193

30

Preparation of 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(4-[(3-pyridinylmethyl)amino]butyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

35

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1-(3-pyridinyl)methanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 485.2 [M+H]⁺

Example 194

Preparation of 4-[2-[4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]butyl]aminoethyl]benzenesulfonamide trifluoroacetate

5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 577.2 $[M+H]^+$

10 **Example 195**

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((4-(2-(4-pyridinyl)ethylamino)butyl)oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(4-pyridinyl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES⁺) m/z 499.2 [M+H]⁺

Example 198

Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((4-(4-pyridinylmethyl)amino)butyloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1-(3-pyridinyl)methanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 485.2 $[M+H]^+$

Example 197

30 Preparation of 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-((4-(2-(2-pyridinyl)ethyl)amino)butyl)oxy)-1H-
imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(2-pyridiny)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 499.4 [M+H]⁺

Example 198

155

Preparation of 4-(1-ethyl-7-((4-((5-methyl-2-pyrazinyl)methylamino)butyl)oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 1-(5-methyl-2-pyrazinyl)methanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 500.2 [M+H]⁺

Example 199

10

Preparation of 4-(1-ethyl-7-((4-((2-(1H-imidazol-2-yl)ethylamino)butyl)oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(1H-imidazol-2-yl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 488.2 [M+H]⁺

Example 200

20

Preparation of 4-((4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)butyl)amino)methyl)benzenesulfonamide trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(aminomethyl)benzenesulfonamide for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 563.2 [M+H]⁺

Example 201

30

Preparation of N-(4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)butyl)-N'-2-pyrimidinyl-1,2-ethanediamine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and N-(2-pyrimidinyl)ethylenediamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 515.8 [M+H]⁺

Example 202

156

Preparation of 4-{[2-{4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl}-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}butyl 4-(aminomethyl)benzoate trifluoroacetate

- 5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(aminomethyl)benzoic acid for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 528.2 [M+H]⁺

Example 203

10

Preparation of 4-{[2-{4-[2-{4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl}-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}butyl]amino}ethyl-1,2-benzenediol trifluoroacetate

- 15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(2-aminoethyl)-1,2-benzenediol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 530.2 [M+H]⁺

Example 204

20

Preparation of 4-{[7-{4-[2-{4-chlorophenyl}ethyl]amino}butyl]oxy}-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- 25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(4-chlorophenyl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 532.4 [M+H]⁺

Example 205

30

Preparation of 4-{[2-{4-[2-{4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl}-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy}butyl]amino}ethyl-2-fluorophenol trifluoroacetate

- 35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(2-aminoethyl)-2-fluorophenol for morpholine in step (b). MS (ES+) m/z 532.2 [M+H]⁺

Example 206

157

Preparation of 4-{7-[4-{[2-(4-fluorophenyl)ethylamino]butyl}oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine} trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 2-(4-fluorophenyl)ethanamine for morpholine in step (b). MS (ES⁺) m/z 516.4 [M+H]⁺

Example 207

Preparation of methyl 4-{[4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]butyl}amino]methyl}benzoate trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate for morpholine in step (b). MS (ES⁺) m/z 542.2 [M+H]⁺

Example 208

Preparation of 4-{7-[4-{[2-(4-(dimethylamino)phenyl)methylamino]butyl}oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine} trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 152 by substituting 1,4-dibromobutane for 1,2-dibromoethane in step (a) and 4-(aminomethyl)-N,N-dimethylaniline for morpholine in step (b). MS (ES⁺) m/z 527.4 [M+H]⁺

Example 209

Preparation of N-(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]butyl}guanidine} trifluoroacetate

1H-Pyrazole-1-carboximidamide hydrochloride (19 mg, 0.13 mmol) was added to a solution of the compound of Example 115 (50 mg, 0.13 mmol) and diisopropylamine (91 μ L, 0.52 mmol) in DMF (1.5 mL). After 18h, the solvent was removed in vacuo and the residue subjected to preparative reverse phase HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradient, A:acetonitrile-0.1%TFA, B:water-01% TFA, 10-85% A during 7min, UV detection at 214) to afford the title compound (35 mg). MS(ES)⁺ m/z 436.0 [M+H]⁺.

Example 210**5** Preparation of 4-((1-ethyl-7-((1-methyl-4-piperidinyl)oxy)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

4-Chloro-1-methylpiperidine hydrochloride (31 mg, 0.18 mmol) was added to a solution of the compound of Example 151(a) (50 mg, 0.15 mmol), Ca_2CO_3 (0.16 g, 0.48 mmol) and NaI (3 mg) in DMF (2 mL). After heating in a microwave reactor at 155 °C for 30 min., the reaction was diluted with sat. NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried with sodium sulfate, and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was subjected to preparative HPLC (YMC Comblecreeen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradient, A:acetonitrile-0.1%TFA, B:water-0.1% TFA, 10-50% A during 7min, UV detection at 214) to afford the title compound (14 mg). MS(ES)⁺ m/z 420.0 [M+H]⁺.

Example 211**20** Preparation of 4-((4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)butyl)amino)methyl)benzoic acid trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 207 (0.036 g, 0.065 mmol) in a mixture of methanol (10 mL) and 1M NaOH (2 mL) was stirred at ambient temperature for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue suspended in a mixture of water (10 mL) and trifluoroacetic acid (0.5 mL). Solvent was removed *in vacuo* and the residue subjected to preparative HPLC (YMC Comblecreeen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradient, A:acetonitrile-0.1%TFA, B:water-0.1% TFA, 10-90% A during 12min, UV detection at 255) to give the title compound (0.027 g). MS (ES⁺) m/z 528.2 (M+H)⁺.

*** Example 212****35** Preparation of 4-((7-((3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-4-(2-pyrimidinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

A mixture of 1,1-dimethylethyl [3-((4-chloro-2-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-

159

- c]pyridin-7-yl]oxy)propyl]carbamate (150 mg, 0.28 mmol), pyrimidin-2-yl tributyl tin (0.22 g, 0.56 mmol) and Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg) in dioxane (5 mL) was stirred in a sealed tube at 110 °C for 8h. Additional Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg) was added and the temperature increased to 150 °C. After 18h, the reaction mixture was filtered and the solvent was removed in vacuo. The residue was treated with 30% TFA/CH₂Cl₂ for 30 min. The solvent was removed in vacuo and the residue azeotroped from toluene. The crude product was subjected to preparative HPLC to give the title compound (23 mg). MS (ES+) m/z 382.0 (M+H)⁺.

10

Example 213Preparation of 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(1-piperazinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

- a) 1,1-Dimethylethyl 4-{4-chloro-2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-piperazinecarboxylate
Xantphos (10.9 mg, 0.019 mmol) and Pd₂dba₃ (5.7 mg, 0.006 mmol) were combined in toluene (3 mL, N₂ purged) and stirred at RT for 20 min. The compound of Example 18(f) (0.14 g, 0.31 mmol), N-Boc piperazine (52 mg) and t-BuONa (75 mg) were added and the resulting mixture was stirred at 100 °C overnight. After allowing to cool to RT, the reaction was diluted with EtOAc and sequentially washed with sat. NH₄Cl, sat. Na₂CO₃, brine and then dried over Na₂SO₄. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to flash chromatography (3:1 hexane/EtOAc, silica gel) to give 53 mg of the desired compound as a light yellow solid.

- b) 1,1-Dimethylethyl 4-{2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-piperazinecarboxylate
A mixture of the compound of Example 213(a) (53 mg, 0.097 mmol), phenylboronic acid (23.7 mg), Pd(Ph₃P)₃ (11.2 mg) and 2N Na₂CO₃ (0.21 mL) in 1,4-dioxane (0.9 mL) was stirred at 100 °C for 1h. The reaction mixture was filtered through celite and the filter cake was rinsed with EtOAc. The combined filtrates were concentrated in vacuo and the residue was subjected to flash chromatography (3:1 hexane/EtOAc, silica gel) to give 43 mg of the desired compound as a white solid.

160

c) 4-[1-Ethyl-4-phenyl-7-(1-piperaziny)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 213(b) and TFA (0.5 mL) in CH₂Cl₂ was stirred at RT for 1h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotroped from toluene. Preparative reverse phase HPLC (H₂O/CH₃CN/0.1%TFA) gave the title compound as a light brown solid. MS (ES)⁺ m/z 391.2 (M+H)⁺.

Example 214

10

Preparation of 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

a) Bis(1,1-dimethylethyl) {4-[7-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl]oxy}-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-yl}imidodicarbonate

Phenylacetylene (0.30 mL, 2.70 mmol) and diisopropylamine (0.30 mL, 2.10 mmol) were added to a solution of the compound of Example 114(f) (88 mg, 0.15 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.043 mmol) in dioxane (3 mL). The reaction vessel was sealed and heated to 110 °C for 2h. After cooling to RT, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography (silica gel, 5% to 20% EtOAc/hexane) to afford the desired compound (80 mg). MS(ES)⁺ m/z 647.0 [M+H]⁺.

b) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ol

Trifluoroacetic acid (0.40 mL) was added to a solution of the compound of Example 213(a) (54 mg, 0.08 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). After 1h, the solvent was removed *in vacuo* to give the desired compound (70 mg). This was used without further purification. MS(ES)⁺ m/z 347.0 [M+H]⁺.

c) 1,1-Dimethylethyl (4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)butyl)carbamate

1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate (82 mg, 0.21 mmol) was added to the compound of Example 213(b) (73 mg, 0.12 mmol) and Ca₂CO₃ (0.20 g, 0.6 mmol) in DMF (2 mL). The reaction vessel was sealed and heated to 85°C for 40min. After cooling to RT, the reaction was diluted with sat. NH₄Cl and extracted

161

with EtOAc. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography (silica gel, 3% to 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) to afford the desired compound (25 mg). $\text{MS}(\text{ES})^+ m/z$ 518.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

d) 4-[7-[(4-Aminobutyl)oxy]-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

Trifluoroacetic acid (0.4 mL) was added to a solution of the compound of Example 213(c) (25 mg, 0.048 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL). After 1h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to reverse phase HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradient, A:acetonitrile-0.1%TFA, B:water-0.1% TFA, 10-65% A during 7min, UV detection at 214) to afford the title compound (21 mg). $\text{MS}(\text{ES})^+ m/z$ 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Example 215

Preparation of 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-yl]-2-methyl-3-buten-2-ol trifluoroacetate

20

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting 2-methyl-3-buten-2-ol for phenylacetylene in step (a). $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$ 400.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 216

25

Preparation of 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-4-(cyclopropylethynyl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

30

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting ethynylcyclopropane for phenylacetylene in step (a). $\text{MS}(\text{ES}^+) m/z$ 382.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 217

35

Preparation of 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

162

a) (4-{7-[1-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-methanoyl]-1-ethyl-4-phenylethynyl-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl}-furan-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester

A mixture of the compound of Example 18(h) (100 mg, 0.17 mmol), ethynylbenzene (42 mg, 0.41 mmol), bis(benzonitrile)palladium(II) chloride (12 mg, 0.03 mmol), copper(I) iodide (3.9 mg, 0.02 mmol), tri-*tert*-butylphosphine and diisopropyl amine (0.17 mL, 0.85 mmol) in dioxane (2 mL) was stirred at 80 °C for 18 h in a sealed tube. Additional ethynylbenzene (42 mg, 0.41 mmol) was added and stirring at 80 °C continued for 4h. The solvent was removed in vacuo and the residue was subjected to flash chromatography (70% EtOAc/hexanes, silica gel) to afford the desired compound (80 mg). MS(ES+) *m/z* 643.0 (M+H)⁺.

b) 1-[2-(4-Amino-furan-3-yl)-1-ethyl-4-phenylethynyl-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone trifluoroacetate

A solution of the compound of Example 217(a) (27 mg) in CH₂Cl₂ (2 mL) with TFA (1 mL) was stirred at room temperature for 1h. All volatiles were removed and the residue purified by reverse phase HPLC (acetonitrile water gradient 0.1% TFA) to afford the title compound (27 mg). MS (ES+) *m/z* 443.0 (M+H)⁺.

Example 218

Preparation of 3-[3-[2-(4-Amino-furan-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]oxy-propylamino]-propane-1,2-diol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181 by substituting 3-amino-1,2-propanediol for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c). MS (ES+) *m/z* 443.2 [M+H]⁺

Example 219

Preparation of 2-[3-[2-(4-Amino-furan-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]oxy-propylamino]-1-phenyl-ethanol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181 by substituting 2-amino-1-phenylethanol for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c). MS (ES+) *m/z* 489.4 [M+H]⁺

163

Example 220Preparation of 4-[7-[3-(5-Aminomethyl-tetrazol-1-yl)-propoxyl-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-yl]amine

5

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181 by substituting 1-(1H-tetrazol-5-yl)methanamine for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c) and omitting the preparative reverse phase HPLC. MS (ES+) m/z 451.2 [M+H]⁺

10

Example 221Preparation of 4-[(1R)-2-[3-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yloxy]-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-benzene-1,2-diol trifluoroacetate

15

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 181 by substituting 4-[(1R)-2-amino-1-hydroxyethyl]-1,2-benzenediol for 4-(2-aminoethyl)phenol in step (c). MS (ES+) m/z 521.4 [M+H]⁺

20

Example 222Preparation of 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[3-aminopropyl]oxyl-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-2-methyl-3-buten-2-ol trifluoroacetate

25

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting 2-methyl-3-buten-2-ol for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 386.0

30

Example 223Preparation of 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-[4-(4-piperidinylmethyl)oxyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-2-methyl-3-buten-2-ol trifluoroacetate

35

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting 2-methyl-3-buten-2-ol for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl 4-(iodomethyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 426.0

164

Example 224

5 Preparation of 3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-2-propyn-1-ol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting propargyl alcohol for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 358.0

10

Example 225

15 Preparation of 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(3-amino-1-propyn-1-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting 1,1-dimethylethyl 2-propyn-1-ylcarbamate for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 357.0 [M+H]⁺

20

Example 226

25 Preparation of 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(cyclopropylethynyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting ethynylcyclopropane for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 368.0 [M+H]⁺

30

Example 227

35 Preparation of 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-3-butyne-1-ol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting 3-butyne-1-ol for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-

163

iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c).
MS(ES+) m/z 372.0 [M+H]⁺

Example 228

5

Preparation of 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-[3-(methyloxy)-1-propyn-1-yl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate

10 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting methyl 2-propyn-1-yl ether for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 372.0 [M+H]⁺

Example 229

15

Preparation of 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-3-butyn-2-ol trifluoroacetate

20 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 214 by substituting 3-butyn-2-ol for phenylacetylene in step (a) and 1,1-dimethylethyl (3-iodopropyl)carbamate for 1,1-dimethylethyl (4-iodobutyl)carbamate in step (c). MS(ES+) m/z 372.0 [M+H]⁺

Example 230

25

Preparation of (2S)-3-[3-[12-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylamino]propylamino]-1,2-propanediol trifluoroacetate

30 a) Ethyl 6-chloro-4-[(3,3-dimethylbutyl)amino]-5-nitro-3-pyridinecarboxylate

To a solution of 4,6-dichloro-5-nitro-nicotinic acid ethyl ester (1.00 g, 3.77 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C was added Et₃N (0.58 mL, 4.15 mmol) and (3,3-dimethylbutyl)amine (0.58 mL, 4.15 mmol). After 30 min at RT, the reaction was diluted with CH₂Cl₂, washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo* to provide the desired compound as a yellow solid (1.25 g). MS (ES+) m/z 330.2 (M+H)⁺.

35

b) Ethyl 4-[(3,3-dimethylbutyl)amino]-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

166

A solution of the compound of Example 230(a) (1.25 g, 3.79 mmol), phenylboronic acid (0.92 g, 7.58 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.27 g, 0.38 mmol) and 2M Na₂CO₃ (8.06 mL, 12.1 mmol) in toluene (30 mL) was heated at 110 °C in a sealed tube for 3.5h. The reaction was allowed to cool to RT and the solvent was removed in vacuo. Flash chromatography (50:1 to 30:1 CH₂Cl₂/MeOH, silica gel) gave the desired compound as a thick yellow syrup that solidified upon standing (1.38 g). MS (ES+) m/z 372.2 (M+H)⁺.

10 c) Ethyl 5-amino-4-[(3,3-dimethylbutyl)amino]-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

A mixture of the compound of Example 230(b) (1.36 g, 3.67 mmol) and 10%Pd/C (0.21 g) in absolute EtOH (70 mL) was stirred overnight at 40 °C under hydrogen gas (1 atm). The hydrogen was vented and the catalyst was removed by filtration through a pad of celite. The filter cake was washed with additional CH₂Cl₂. The solvent was removed from the combined filtrate in vacuo to afford the desired compound as a pale yellow oil that solidified upon standing (1.11 g). MS (ES+) m/z 342.4 (M+H)⁺.

20 d) Ethyl 5-[(cyanoacetyl)amino]-4-[(3,3-dimethylbutyl)amino]-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate

A solution of the compound of Example 230(c) (1.10 g, 3.22 mmol), cyanoacetic acid (0.82 g, 9.66 mmol), 4-methylmorpholine (2.12 mL, 19.3 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.85 g, 9.66 mmol) in dry DMF (20 mL) was stirred overnight at RT. The reaction was diluted with EtOAc and washed with water, sat NaHCO₃, water, brine and then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to furnish the desired compound as a pale yellow solid (1.31 g). MS (ES+) m/z 409.4 (M+H)⁺.

30 e) Ethyl 2-(cyanomethyl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylate

A mixture of the compound of Example 230(d) (1.31 g, 3.21 mmol) and acetic acid (30 mL) was stirred in a sealed tube at 100 °C for 1.5h. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to flash chromatography (50:1 to 30:1 CH₂Cl₂/MeOH, silica gel) to give the desired compound as a pale grey solid (1.24 g). MS (ES+) m/z 391.2 (M+H)⁺.

167

f) Ethyl 2-[(*E*)-cyano(hydroxylimino)methyl]-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate

To a solution of the compound of Example 230(e) (1.24 g, 3.18 mmol) in glacial acetic acid (25 mL) and water (2 mL) was added NaNO₂ (0.438 g, 6.36 mmol) portionwise over 5 min. After 3h at RT, the solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with water, brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to give the desired compound as a tan solid (1.33 g). MS (ES+) *m/z* 420.4 (M+H)⁺.

g) Ethyl 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate

A mixture of the compound of Example 230(f) (1.33 g, 3.17 mmol), Et₃N (4 mL, 28.7 mmol), and hydroxylamine (50 wt. % solution in water, 0.25 mL, 3.80 mmol) in dioxane (80 mL) was heated overnight in a sealed tube at 110 °C. The mixture was allowed to cool to RT and the solvent was removed in vacuo. Flash chromatography (30:1 CH₂Cl₂/MeOH, silica gel) gave the desired compound as a pale yellow solid (1.13 g). MS (ES+) *m/z* 435.4 (M+H)⁺.

h) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid

To a solution of the compound of Example 230(g) (1.12 g, 2.58 mmol) in 2:1 MeOH/THF (45 mL) was added 8N NaOH (8.40 mL, 38.4 mmol). After stirring vigorously at RT for 1.5h, the solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 7 8N HCl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to furnish the desired compound as a pale yellow solid (1.05 g). MS (ES+) *m/z* 407.4 (M+H)⁺.

i) 1,1-Dimethylethyl [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]carbamate

To a stirred suspension of the compound of Example 230(h) (100 mg, 0.25 mmol) in dry *t*-BuOH (2 mL) under argon at RT was added activated 4 Å molecular sieves, Et₃N (41 µL, 0.29 mmol) and diphenylphosphoryl azide (80 µL, 0.28 mmol). The mixture was stirred at RT for 1.5h and then at 100 °C for 16h. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to flash chromatography (30:1 CH₂Cl₂/MeOH, silica gel) to give the desired compound as a pale yellow solid (104 mg). MS (ES+) *m/z* 478.4 (M+H)⁺.

168

j) 1,1-Dimethylethyl [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl](3-bromopropyl)carbamate

Ca₂CO₃ (60 mg, 0.183 mmol) and 1,3-dibromopropane (30 μ L, 0.293 mmol) were added to a solution of the compound of Example 230(i) (35 mg, 73 μ mol) in dry DMF (2 mL) at 30 °C. After 2h at 30 °C, the reaction was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water, brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to flash chromatography (50:1 to 30:1 CH₂Cl₂/MeOH, silica gel) gave the desired compound as a yellow solid (35 mg). MS (ES⁺) m/z 598.4 (M+H)⁺.

k) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-(3-bromopropyl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-amine

To a solution of the compound of Example 230(j) (35 mg, 58.5 μ mol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added trifluoroacetic acid (0.5 mL). After 3h at RT, the solvent was removed in vacuo to afford the desired compound as a yellow solid (36 mg). MS (ES⁺) m/z 498.4 (M+H)⁺.

l) (2S)-3-[(3-[(2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(3,3-dimethylbutyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)amino]propyl)amino]-1,2-propanediol trifluoroacetate

To a solution of the compound of Example 230(k) (36 mg, 58.5 μ mol) in DMSO (2 mL) was added (2S)-3-amino-1,2-propanediol (27 mg, 0.298 mmol), and the resultant mixture was heated at 90 °C for 0.5h. Purification on preparative HPLC (Zorbax $\oplus$ SB-C18, 21.2 mm i.d. x 25 cm, 20 mL/min, gradient, A: water-0.1% trifluoroacetic acid, B: acetonitrile-0.1% trifluoroacetic acid, 10-90% acetonitrile during 12 min, UV detection at 255 nm) furnished the title compound as a yellow solid (28 mg). MS (ES⁺) m/z 509.4 (M+H)⁺.

Example 231

Preparation of N1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-propane-1,3-diamine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 230 by substituting cyclopentylamine for 3,3-dimethyl-1-butanamine in step (a) and ammonia in MeOH for (2S)-3-amino-1,2-propanediol in step (l). MS(ES⁺) m/z 419.6 (M+H)⁺.

169

Example 232**Preparation of N-(3-Amino-benzyl)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-propane-1,3-diamine trifluoroacetate**

5

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 230 by substituting cyclopentylamine for 3,3-dimethyl-1-butanamine in step (a) and 3-(aminomethyl)aniline for (2S)-3-amino-1,2-propanediol in step (I). MS(ES+) m/z 524.4 (M+H)⁺.

10

Example 233**Preparation of (S)-3-[3-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylamino]-propylamino]-propane-1,2-diol trifluoroacetate**

15

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 230 by substituting cyclopentylamine for 3,3-dimethyl-1-butanamine in step (a). MS(ES+) m/z 493.4 (M+H)⁺.

20

Example 234**Preparation of N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1,3-propanediamine trifluoroacetate**25 **a) Ethyl 6-chloro-4-(ethylamino)-5-nitro-3-pyridinecarboxylate**

Following the procedure of Example 230(a), except substituting ethylamine for (3,3-dimethylbutyl)amine, the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 274.4 (M+H)⁺.

30 **b) Ethyl 5-amino-6-chloro-4-(ethylamino)-3-pyridinecarboxylate**

A solution of the compound of Example 234(a) (5.00 g, 18.3 mmol) in conc HCl (25 mL) at 90 °C was treated portionwise with SnCl₂ (16.6 g, 87.7 mmol). After 30 min at 90 °C, the reaction was cooled to 0 °C and neutralized to pH ~7 with 50% NaOH. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (200 mL) and filtered through a pad of celite. The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to give the desired product as a tan solid (3.32 g). MS (ES+) m/z 244.2 (M+H)⁺.

35

120

c) Ethyl 6-chloro-5-[(cyanoacetyl)amino]-4-(ethylamino)-3-pyridinecarboxylate

Following the procedure of Example 230(d), except substituting the compound of Example 234(b) for the compound of Example 230(c), the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 311.2 (M+H)⁺.

5

d) Ethyl 4-(3-chlorophenyl)-2-(cyanomethyl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate

Following the procedure of Example 230(b), except substituting the compound of Example 234(c) for the compound of Example 230(a) and substituting 3-chlorophenylboronic acid for phenylboronic acid, the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 389.4 (M+H)⁺.

10

e) Ethyl 4-(3-chlorophenyl)-2-[(*E*)-cyano(hydroxyimino)methyl]-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate

Following the procedure of Example 230(f), except substituting the compound of Example 234(d) for the compound of Example 230(e), the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 398.4 (M+H)⁺.

15

f) Ethyl 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylate

20

Following the procedure of Example 230(g), except substituting the compound of Example 234(e) for the compound of Example 230(f), the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 413.4 (M+H)⁺.

25

g) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid

Following the procedure of Example 230(h), except substituting the compound of Example 234(f) for the compound of Example 230(g), the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 385.2 (M+H)⁺.

30

h) 1,1-Dimethylethyl [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl]carbamate

35

Following the procedure of Example 230(i), except substituting the compound of Example 234(g) for the compound of Example 230(h), the desired compound was prepared (75%). MS (ES+) m/z 458.4 (M+H)⁺.

21

l) 1,1-Dimethylethyl [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl][3-({(1,1-dimethylethyl)oxy}carbonyl)amino)propyl]carbamate

- 5 Following the procedure of Example 230(j), except substituting the compound of Example 234(h) for the compound of Example 230(i) and substituting 1,1-dimethylethyl (3-bromopropyl)carbamate for 1,3-dibromopropane, the desired compound was prepared. MS (ES+) m/z 613.4 (M+H)⁺.

- 10 j) N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1,3-propanediamine trifluoroacetate

Following the procedure of Example 230(k), except substituting the compound of Example 234(i) for the compound of Example 230(j), the title compound was prepared. MS (ES+) m/z 413.4 (M+H)⁺.

15 Example 235

Preparation of N-(3-amino-benzyl)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-propane-1,3-diamine trifluoroacetate

- 20 a) 1,1-Dimethylethyl [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl](3-bromopropyl)carbamate

The desired compound was prepared in an analogous manner to the compound of Example 230(j) except substituting the compound of Example 234(h) for the compound of Example 230(i).

- 25 b) N-(3-Amino-benzyl)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-propane-1,3-diamine trifluoroacetate

- The title compound was prepared in an analogous manner to steps (k) and (l) for the compound of Example 230 except substituting the compound of Example 235(a) for the compound of Example 230(j) in step (k) and 3-(aminomethyl)aniline for (2S)-3-amino-1,2-propanediol in step (l). MS(ES+) m/z 518.4 [M+H]⁺.
- 30

Example 236

- 35 Preparation of (S)-3-[3-[2-(4-amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylamino]-propylamino]-propane-1,2-diol trifluoroacetate

192

a) 1,1-Dimethylethyl [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl](3-bromopropyl)carbamate

The desired compound was prepared in an analogous manner to the compound of Example 230(j) except substituting the compound of Example 234(h) for the compound of Example 230(i).

b) N-(3-Amino-benzyl)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-propane-1,3-diamine trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to steps (k) and (l) for the compound of Example 230 except substituting the compound of Example 236(a) for the compound of Example 230(j) in step (k). MS(ES+) m/z 487.4 [M+H]⁺.

Example 237

Preparation of 1-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]amino-3-[(3-aminophenyl)methylamino]-2-propanol trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 230 by substituting cyclopentylamine for 3,3-dimethyl-1-butanamine in step (a), epichlorohydrin for 1,3-dibromopropane in step (j) and 3-(aminomethyl)aniline for (2S)-3-amino-1,2-propanediol in step (l). MS(ES+) m/z 540.4 (M+H)⁺.

Example 238

4-[[(E)-[3-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl]amino]imino)methylamino]benzenesulfonamide trifluoroacetate

a) Methyl N-[4-(aminosulfonyl)phenyl]imidothiocarbamate hydroiodide

A mixture of methyl iodide (0.43 g, 3.00 mmol), 4-thioureidobenzenesulfonamide (0.33 g, 1.44 mmol) in acetone (40 mL) was stirred 16h at ambient temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue triturated with ether to give the desired compound (0.51 g). MS (ES+) m/z 248.1 (M+H)⁺.

b) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ol

123

A mixture of the compound of Example 114(f) (0.60 g, 2.14 mmol), phenylboronic acid (0.54 g, 4.40 mmol), 2.0 M Na₂CO₃ (2.5 mL, 5.00 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (0.30 g, 0.26 mmol) in dioxane (25 mL) was stirred 16h at 90 °C in a sealed flask. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated in vacuo to give the crude product. Flash chromatography (50:1, then 30:1, CH₂Cl₂:MeOH, silica gel) gave the desired compound (0.43 g). MS (ES+) m/z 323.2 (M+H)⁺.

c) 1,1-Dimethylethyl (3-[(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)propyl)carbamate

A mixture of the compound of Example 238(b) (0.21 g, 0.65 mmol), 1,1-dimethylethyl (3-bromopropyl)carbamate (0.46 g, 1.96 mmol) and Ce₂CO₃ (0.64 g, 1.96 mmol) in DMF (16 mL) was stirred 16h at ambient temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and the solvent was removed in vacuo to give the crude product. Trituration from hexane (10 mL) gave the desired compound (0.25 g). MS (ES+) m/z 480.2 (M+H)⁺.

d) 4-[7-[(3-Aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine

The compound of Example 238(c) (0.18 g, 0.37 mmol) was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (10 mL) and trifluoroacetic acid (2 mL). After 1h, the solvent was removed in vacuo and the residue partitioned between EtOAc and 0.5 M NaOH. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄) and the solvent was removed in vacuo to give the desired compound (0.12 g). MS (ES+) m/z 380.2 (M+H)⁺.

e) 4-[(E)-[(3-[(2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)propyl)amino](imino)methyl]amino)benzenesulfonamide trifluoroacetate

A mixture of the compound of Example 238(a) (32 mg, 0.09 mmol), the compound of Example 238(d) (30 mg, 0.08 mmol), DBU (18 mg, 0.116 mmol) and acetonitrile (2 mL) was stirred overnight at 80 °C in a sealed tube. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by preparative reverse phase HPLC (YMC CombiPrep ODS-A, 20 mm i.d. x 50 mm, 20 mL/min, gradient, A: water-0.1% trifluoroacetic acid, B: acetonitrile-0.1% trifluoroacetic acid, 10-90% acetonitrile over 8 min, UV detection at 214 nm) to give the title compound (24 mg). MS (ES+) m/z 577.2 (M+H)⁺.

Example 239

17M

Preparation of 4-[[[3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylloxy)propyl]amino](imino)methylamino]benzenesulfonamide trifluoroacetate

- 5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 238 by substituting 2-pyrroleboronic acid for phenylboronic acid in step (b). MS(ES+) m/z 586.4 [M+H]⁺.

Example 240

10

Preparation of N-(3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylloxy)propyl]-N'-(4-nitrophenyl)guanidine trifluoroacetate

- 15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 238 by substituting N-(4-hydroxyphenyl)thiourea for 4-thioureidobenzenesulfonamide in step (a). MS(ES+) m/z 543.2 [M+H]⁺.

Example 241

20

Preparation of N-(3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ylloxy)propyl]-N'-(4-hydroxyphenyl)guanidine trifluoroacetate

- 25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 238 by substituting N-(4-nitrophenyl)thiourea for 4-thioureidobenzenesulfonamide in step (a). MS(ES+) m/z 514.4 [M+H]⁺.

Example 242

30

Preparation of N-(3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea trifluoroacetate

- a) [3-[[[(4-Chlorophenyl)amino]carbonyl]amino]phenyl]boronic acid
4-chlorophenyl isocyanate (0.52 g, 3.50 mmol) was added to (3-aminophenyl)boronic acid (0.48 g, 3.50 mmol) in THF (25 mL) at 0 °C. After 5min, the reaction was allowed to warm to RT. After 4h, half of the solvent was removed *in vacuo* and reaction was poured into water (50 mL). The precipitate was

125

collected by filtration and washed with water and Et₂O. The solid was dried under vacuum for 2h at 40 °C to afford the desired compound (0.80 g). MS(ES)⁺ m/e 290.0 [M+H]⁺.

- 5 b) 1,1-Dimethylethyl [3-({2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-[3-({(4-chlorophenyl)amino}carbonyl)amino]phenyl}-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)oxy)propyl]carbamate

- To 1,1-dimethylethyl [3-({4-chloro-2-[4-({(1,1-dimethylethyl)oxy}carbonyl)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-7-yl)oxy)propyl]carbamate (85 mg, 0.20 mmol) and the compound of Example 242(a) (0.12 g, 0.40 mmol) in dioxane (3 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.02 mmol) and 2M Na₂CO₃ (0.3 mL). The reaction vessel was purged with argon then sealed and heated at 95 °C for 16h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography (0.5% to 2% MeOH/CH₂Cl₂, silica gel) to afford the desired compound as a solid (0.12 g). MS(ES)⁺ m/e 649.0 [M+H]⁺.

- c) *N*-(3-{2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-yl}phenyl)-*N'*-(4-chlorophenyl)urea trifluoroacetate
- 20 Trifluoroacetic acid (1 mL) was added to a solution of the compound of Example 242(b) (0.12 g, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). After 2h at RT, the solvent was removed *in vacuo* and the residue subjected to reverse phase HPLC (YMC Combiscreen ODS-A 57x30mm, 25 mL/min, gradient, A:acetonitrile-0.1%TFA, B:water-0.1% TFA, 8-75% A during 10min, UV detection at 214) to afford the title compound (80 mg). MS(ES)⁺ m/e 548.0 [M+H]⁺.

Example 243

- 30 Preparation of *N*-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-yl}phenyl)-*N'*-methylurea trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting methylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES⁺) m/z 452.0 [M+H]⁺.

35

Example 244

126

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-((3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(phenylmethyl)urea trifluoroacetate

- 5 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting benzylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 528.0 [M+H]⁺.

Example 245

- 10 Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-((4-piperidinylmethyl)oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-ethylurea

- 15 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting ethylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a) and 1,1-dimethylethyl 4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)methyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl [3-(4-chloro-2-(4-((1,1-dimethylethyl)oxycarbonyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl]carbamate in step (b). MS(ES+) m/z 506.0 [M+H]⁺.

- 20 Example 246

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-((3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-ethylurea trifluoroacetate

- 25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting ethylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 466.0 [M+H]⁺.

Example 247

- 30 Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-((3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(1-methylethyl)urea trifluoroacetate

- 35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting isopropylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 480.0 [M+H]⁺.

27

Example 248

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea
trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 3-(trifluoromethyl)phenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 582.0 [M+H]⁺.

Example 249

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea
trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 4-(trifluoromethyl)phenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 582.0 [M+H]⁺.

Example 250

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(3-(methoxy)phenyl)urea
trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 3-(methoxy)phenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 544.0 [M+H]⁺.

Example 251

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(4-(methoxy)phenyl)urea

128

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 4-(methoxy)phenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 544.0 [M+H]⁺.

5

Example 252

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-(4-piperidinylmethoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(phenylmethoxy)urea trifluoroacetate

10

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting benzylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a) and 1,1-dimethylethyl 4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)methyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl [3-(4-chloro-2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl]carbamate in step (b). MS(ES+) m/z 588.0 [M+H]⁺.

15

Example 253

20

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-(4-piperidinylmethoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(3-chlorophenyl)urea trifluoroacetate

25

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 3-chlorophenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a) and 1,1-dimethylethyl 4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)methyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl [3-(4-chloro-2-[4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl]carbamate in step (b). MS(ES+) m/z 588.0 [M+H]⁺.

30

Example 254

35

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-(4-piperidinylmethoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(3-(methoxy)phenyl)urea trifluoroacetate

124

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 3-methoxyphenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a) and 1,1-dimethylethyl 4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)methyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl [3-((4-chloro-2-(4-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)propyl]carbamate in step (b). MS(ES+) m/z 584.0 [M+H]⁺.

10

Example 255

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(2-(methoxy)phenyl)urea trifluoroacetate

15

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 2-(methoxy)phenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 544.0 [M+H]⁺.

20

Example 256

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)urea trifluoroacetate

25

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 5-isocyanato-2,3-dihydro-1H-indene for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 554.0 [M+H]⁺.

30

Example 257

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-(3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-(2-chlorophenyl)urea trifluoroacetate

35

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 2-chlorophenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 548.0 [M+H]⁺.

180

Example 258

5 Preparation of N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl}phenyl)-N'-(3-chlorophenyl)urea trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 3-chlorophenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 548.0 [M+H]⁺.

10

Example 259

15 Preparation of N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl}phenyl)-N'-(4-cyanophenyl)urea trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 4-cyanophenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 540.0 [M+H]⁺.

20

Example 260

Preparation of N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl}phenyl)-N'-(3-cyanophenyl)urea trifluoroacetate

25 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting 3-cyanophenylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 539.0 [M+H]⁺.

Example 261

30

Preparation of N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl}phenyl)-N'-cyclohexylurea trifluoroacetate

35 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242 by substituting cyclohexylisocyanate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a). MS(ES+) m/z 520.0 [M+H]⁺.

187

Example 262

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-((4-
piperidinylmethoxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)acetamide
5 trifluoroacetate

The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242
by substituting acetyl chloride for 4-chlorophenylisocyanate in step (a) and 1,1-
dimethylethyl 4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-
10 c]pyridin-7-yl)oxy)methyl)-1-piperidinecarboxylate for 1,1-dimethylethyl 3-((4-
chloro-2-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-
1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl]carbamate in step (b). MS(ES+) m/z 477.0
[M+H]⁺.

Example 263

15

Preparation of ethyl 3-((3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-((3-
aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-
yl)phenyl)amino)carbonyl)amino)benzoate trifluoroacetate

20 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242
by substituting ethyl 4-isocyanatobenzoate for 4-chlorophenylisocyanate in step (a).
MS(ES+) m/z 586.0 [M+H]⁺.

Example 264

25

Preparation of N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-((3-aminopropyl)oxy)-1-
ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(methyloxy)propanamide
trifluoroacetate

30 The title compound was prepared in an analogous manner to Example 242
by substituting 3-(methyloxy)propanoyl chloride for 4-chlorophenylisocyanate in
step (a). MS(ES+) m/z 481.0 [M+H]⁺.

Example 265

35

182

Preparation of 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-[[3-[(2-[4-(methyloxy)phenyl]ethyl)amino]propyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-2-methyl-3-buten-2-ol.

- 5 (a) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-ol
A solution of the compound of Example 114(g) (2.0 g, 5.8 mmol) in THF
(270 mL) was cooled to -100 °C under an atmosphere of nitrogen. n-Butyl lithium
(7.2 mL, 18 mmol, 2.5 M in hexanes) at -78 °C was added over 4 minutes using a
10 syringe pump. After an additional 3 min at -100 °C trimethyl borate (2.1 mL, 19
mmol) was added. The cooling bath was removed and the mixture was allowed to
warm to RT. After 3h, a solution of 30% aqueous hydrogen peroxide (13 mL) in 3M
NaOH (4.3 mL) was added. After an additional 45 min, the reaction was quenched
15 by partitioning between EtOAc and 1N HCl. The aqueous layer was extracted with
additional EtOAc and the combined organic extracts were washed with water, brine,
and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed in vacuo and the residue was
trituated with 3% MeOH/CH₂Cl₂ to give the desired material as a pale yellow solid
(0.96 g). MS (ES+) m/z 281.0 [M+H]⁺.

- 20 (b) 4-(2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-[[3-[(2-[4-(methyloxy)phenyl]ethyl)amino]propyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)-2-methyl-
3-buten-2-ol

- Anhydrous Ca₂CO₃ (1.4 g, 4.2 mmol) was added to a solution of the
compound of Example 265(a) (1.0 g, 3.6 mmol) in DMF (40 mL) at RT. After 5
min., 1,3-dibromopropane (2.9 g, 14 mmol) was added and the mixture was heated
25 to 60 °C for 3.5 h. The mixture was cooled to RT, filtered through celite and
the filter cake rinsed with EtOAc. The combined filtrate was concentrated to a
brown residue, which was dissolved in DMF (40 mL). Et₃N (1.9 mL, 14 mmol) and
2-[4-(methyloxy)phenyl]ethanamine (1.9 mL, 13 mmol) were added and the mixture
was heated to 60 °C. After 30 min., the reaction was cooled to RT and quenched
30 by partitioning between EtOAc and water. The aqueous layer was extracted with
additional EtOAc, and the combined extracts were washed with water and brine,
dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to give a brown solid.
Trituration with Et₂O gave the title compound as a pale yellow solid (1.4 g). MS
(ES+) m/z 472.0 [M+H]⁺.

35

Example 266 - Capsule Composition

183

An oral dosage form for administering the present invention is produced by filling a standard two piece hard gelatin capsule with the ingredients in the proportions shown in Table I, below.

5

Table I

<u>INGREDIENTS</u>	<u>AMOUNTS</u>
4-(4-Phenyl-1-piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)- furazan-3-ylamine	25 mg
Lactose	55 mg
Talc	16 mg
Magnesium Stearate	4 mg

Example 287 - Injectable Parenteral Composition

10

An injectable form for administering the present invention is produced by stirring 1.5% by weight of 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone in 10% by volume propylene glycol in water.

15

Example 288 - Tablet Composition

The sucrose, calcium sulfate dihydrate and an Akt inhibitor as shown in Table II below, are mixed and granulated in the proportions shown with a 10% gelatin solution. The wet granules are screened, dried, mixed with the starch, talc and stearic acid, screened and compressed into a tablet.

20

Table II

<u>INGREDIENTS</u>	<u>AMOUNTS</u>
2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-N-[3-(dimethylamino)propyl]-1H- imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide	20 mg
calcium sulfate dihydrate	30 mg
sucrose	4 mg
starch	2 mg
talc	1 mg
stearic acid	0.5 mg

184

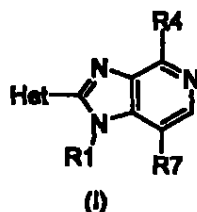
While the preferred embodiments of the invention are illustrated by the above, it is to be understood that the invention is not limited to the precise instructions herein disclosed and that the right to all modifications coming within the scope of the following claims is reserved.

18

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I):

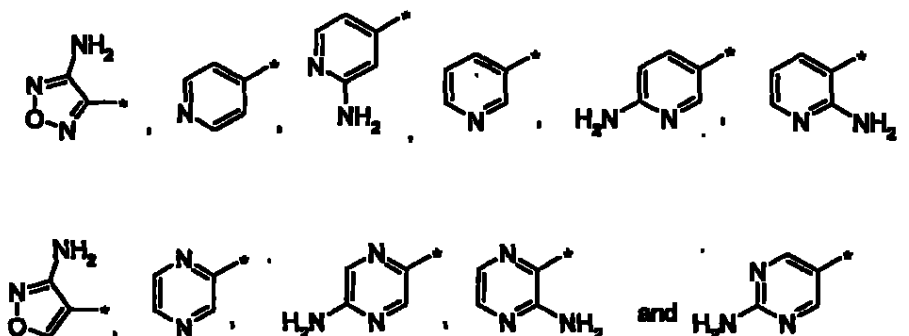
5



wherein:

Het is selected from the group consisting of:

10



R^1 is selected from hydrogen, alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms and a cyclic or

186

polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ and protected $-OH$,

where n is 0-2,
 R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and
 R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$, or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

R^7 is selected from hydrogen, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

where n is 0-2,
m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
 R^8 is alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, and aryl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected

182

from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,

or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

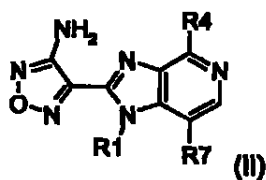
except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine.

2. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (I), as described in claim 1.

3. A compound of Claim 1 represented by the following Formula

(II):

188



wherein:

5 R^1 is selected from hydrogen, alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms, cycloalkyl containing from 10 1 to 4 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

15 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two 20 heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, 25 cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ and protected $-OH$, where n is 0-2,

30 R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, -

181

$S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$, or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

R^7 is selected from hydrogen, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

where n is 0-2,

m is 1-8, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,

R^8 is alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4 heteroatoms,

and aryl, each of which is optionally substituted with one or more

substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,

aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected

from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino,

oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro,

guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing

from 1 to 4 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 4

heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and

protected $-OH$,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,

C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and

substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl

containing from 1 to 4 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl,

substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more

substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,

aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino,

hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, -

NR^2R^3 , nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 4

100

heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected -OH,

or R⁹ and R¹⁰ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

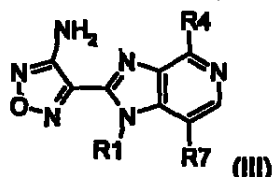
where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and n is 0-2;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine.

4. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (II), as described in claim 3.

5. A compound of Claim 1 represented by the following Formula

(III):



wherein:

R¹ is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

val

- 5 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ and protected $-OH$, where n is 0-2,
- 10 R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of:
- 15 alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$, or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,
- 20 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and
- 25
- 30

- R^7 is selected from $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, where n is 0-2,
- 35 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted; R^8 is alkyl, piperidine, imidazolidine, phenyl, piperazine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more

192

substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl, substituted aryl and protected $-OH$,

or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine.

6. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (III), as described in claim 5.

7. A compound represented by Formula (II), as defined in claim 3, wherein:

743

R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

5

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy; amino, N-acylamino, nitro and halogen; and

10

R⁷ is selected from, -C(O)NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ and -N(CH₂)_mNR⁹R¹⁰, where n is 0-2;

15

m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R⁸ is alkyl, piperidine, imidazolidine, phenyl, piperazine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, hydroxy, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl,

20

R⁹ and R¹⁰ are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, -NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

25

or R⁹ and R¹⁰ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

30

35

p4H

where R² and R³ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl;
except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-
5 furazan-3-ylamine.

8. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (II), as described in claim 7.

10 9. A compound represented by Formula (III), as defined in claim 5, wherein:

15 R¹ is selected from: alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C₁-C₁₂aryl;

20 R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, and halogen; and

25 R⁷ is selected from -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ and -N-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰,
where n is 0-2;

30 m is 1-8, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
R⁸ is alkyl, piperidine, imidazolidine, phenyl, piperazine, piperidyl and pyrrolidinyl, each of which is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, hydroxy, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl,
35 substituted cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, C₁-C₁₂aryl and substituted C₁-C₁₂aryl.

195

R^9 and R^{10} are independently hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy,

5

aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

10

or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

15

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furazan-3-ylamine.

20

10. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (II), as described in claim 9.

11. A compound represented by Formula (I), as defined in claim 1, wherein:

25

R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

30

35

cab

- 5 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$ and $-S(O)_nR^2$, where n is 0-2,
- 10 R^2 is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and R^5 and R^6 are independently hydrogen, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,
- 15 or R^5 and R^6 taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,
- 20 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and
- 25 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, where n is 0-2,
- 30 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
- 35 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted with one or more substituents selected from the group consisting of:

197

hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen, aryl and substituted aryl, cycloalkyl and cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, each of said cycloalkyl and cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,

R^9 and R^{10} are hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine.

12. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (I), as described in claim 11.

13. A compound represented by Formula (II), as defined in claim 3, wherein:

R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-

108

acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen, C₁-C₁₂aryl and C₁-C₁₂aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino and halogen;

10

R⁴ is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and a cyclic or polycyclic aromatic ring containing from 3 to 16 carbon atoms and optionally containing one or more heteroatoms, provided that when the number of carbon atoms is 3 the aromatic ring contains at least two heteroatoms and when the number of carbon atoms is 4 the aromatic ring contains at least one heteroatom, and optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryl, substituted cycloalkyl, substituted aryl, aryloxy, oxo, hydroxy, alkoxy, cycloalkyl, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro, halogen, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶ and -S(O)_nR², where n is 0-2,

15

20

25

30

35

R² is selected from hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C₁-C₁₂aryl, and R⁵ and R⁶ are independently hydrogen, cycloalkyl, C₁-C₁₂aryl, substituted cycloalkyl, substituted C₁-C₁₂aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, cyano, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl, or R⁵ and R⁶ taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 5 to 6 member saturated ring containing up to one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where the ring is optionally substituted with one or more substituents selected from amino, methylamino and dimethylamino,

fda

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2; and

- 5 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ and $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,
where n is 0-2,
 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the
10 group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, amino substituted
with one or more substituents selected from the group consisting of:
hydroxy, alkoxy and amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanidine, substituted
guanidine, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
15 heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from
1 to 3 heteroatoms, halogen, aryl and substituted aryl, cycloalkyl and
cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, each of said cycloalkyl and
cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms is optionally substituted with
one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy,
20 acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$,
 $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing
from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and
substituted aryl,
where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,
25 C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and
substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2,
 R^9 and R^{10} are hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 -
 C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected
30 from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-
acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano,
cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted
cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,
35 where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl,
 C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and
substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2;

except 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-
furan-3-ylamine.

14. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-
5 drug of a compound of Formula (II), as described in claim 13.

15. A compound represented by Formula (I), as defined in claim
1, wherein:

10 R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents
selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-
acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing
from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

15 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl,
cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl
and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from
the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano,
nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-
20 acylamino, nitro and halogen; and

R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-$
 $(CH_2)_mNR^8R^9$,
where n is 0-2,

25 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the
group consisting of: cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from
1 to 3 heteroatoms, aryl and substituted aryl,

30 R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3
heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 -
 C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected
from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-
acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, -
35 $C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano,
cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted
cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

201

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2.

5 16. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (I), as described in claim 15.

10 17. A compound represented by Formula (II), as defined in claim 3, wherein:

15 R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

20 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and

25 R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,

where n is 0-2,

m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,

30 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, substituted cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, aryl and substituted aryl,

35 R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, cyano,

cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, substituted cycloalkyl, halogen, aryl and substituted aryl,

where R^2 and R^3 are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, C_1 - C_{12} aryl, substituted alkyl, substituted cycloalkyl and substituted C_1 - C_{12} aryl, and n is 0-2.

5

18. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (II), as described in claim 17.

10

19. A compound represented by Formula (I), as defined in claim 1, wherein:

15

R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

20

R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-acylamino, nitro and halogen; and

25

R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$, where n is 0-2,

30

m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted, R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: piperidine, substituted piperidine, phenyl and, substituted phenyl,

35

R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, nitro,

903

cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen and aryl.

20. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-
5 drug of a compound of Formula (I), as described in claim 19.

21. A compound represented by Formula (II), as defined in claim
3, wherein:

10 R^1 is selected from alkyl, alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: hydroxy, alkoxy, amino, N-acylamino, cyclopropyl and halogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms and C_1 - C_{12} aryl;

15 R^4 is selected from hydrogen, halogen, alkyl, substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl and C_1 - C_{12} aryl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkyl, substituted alkyl, alkoxy, acetamide, cyano, nitrile, urea, substituted urea, aryloxy, hydroxy, alkoxy, acyloxy, amino, N-
20 acylamino, nitro and halogen; and

R^7 is selected from $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ and $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,
where n is 0-2,

25 m is 1-6, where the carbon chain formed by m is optionally substituted,
 R^8 is alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: piperidine, substituted piperidine, phenyl and, substituted phenyl,

30 R^9 is hydrogen, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, C_1 - C_{12} aryl, substituted cycloalkyl, substituted C_1 - C_{12} aryl, alkyl or alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, methylamino, dimethylamino, hydroxyalkyl, nitro,
35 cyano, cycloalkyl, cycloalkyl containing from 1 to 3 heteroatoms, halogen and aryl.

204

22. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of Formula (II), as described in claim 21.

23. A compound of claim 1 selected from:

5

4-(4-Phenyl-1-piperidin-4-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-furan-3-ylamine;

4-[4-(3-Chloro-phenyl)-1-piperidin-4-yl-1H-imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl]furan-3-ylamine;

10 4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine;

4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

15 4-[4-(2-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl-2-yl]-furan-3-ylamine;

4-[4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

20 4-[4-chloro-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-(3-furanyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

25 4-[1-(5-aminopentyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(6-aminohexyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(5-aminopentyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

30 4-[1-(6-aminohexyl)-4-(3-chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-4-(3-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridinyl-2-yl]-furan-3-ylamine;

35 4-[1-(5-aminopentyl)-4-(3-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

4-[1-(6-aminohexyl)-4-(3-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

203

- 4-[4-phenyl-1-(3-piperidinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 5 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-(3-piperidinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[4-(4-chlorophenyl)-1-(3-piperidinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 10 4-[1-(3-aminopropyl)-4-(2-thienyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[1-(3-aminopropyl)-4-(1-piperidinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;
- 15 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-thiophen-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;
- 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-pyridin-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;
- 20 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-pyridin-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;
- 1-[2-(4-Aminofurazan-3-yl)-1-ethyl-4-furan-3-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)methanone;
- 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-chloro-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 25 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(1H-pyrrol-2-yl))-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-methoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 30 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-furan-2-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 35 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;

- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2,3-dichloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-chloro-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 5 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-1-ethyl-4-(2-hydroxy-phenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid [1-(4-chloro-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]-amide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-chloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-phenyl-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 10 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(5-chloro-thiophen-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(2-amino-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 15 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-amino-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3-bromo-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(1-naphthalenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 20 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(thiophen-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 25 2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-(3,5-dichloro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxylic acid pyrrolidin-3-ylamide;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-biphenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 30 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(2,4-dichlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(phenylethynyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 35 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol;

- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(2-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 (2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenyl)methanol;
 5 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-4-chlorophenol;
 4-[1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(4-methylphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 10 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(1-benzothien-2-yl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 15 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(4-piperidinylloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-[4-(methyloxy)phenyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol;
 20 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-piperidinylloxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
 25 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-N-[2-[(phenylmethyl)amino]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
 3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]phenol;
 30 4-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]benzonitrile;
 1-[2-(4-Amino-furazan-3-yl)-4-phenyl-1-piperidin-4-yl-1-H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-1-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-methanone;
 35 4-[4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

2008

- 4-(4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[4-(2,5-dichlorophenyl)-1-ethyl-7-(4-piperidinyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
5 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-(3-chlorophenyl)-1-(cyclopropylmethyl)-N-[3-(dimethylamino)propyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-ethyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
10 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-(4-bromophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1-(4-piperidinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
15 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(4-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-7-[(4-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
20 4-[7-[(4-aminobutyl)oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[7-[(2-aminoethyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(3-pyrrolidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
25 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-[7-[(2S)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
30 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(3-piperidinyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-methyl-N-(1-methyl-4-piperidinyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]methyl)-N,1-dimethyl-4-piperidinamine;
35 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[2-(4-piperidinyl)ethyl]oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

- 4-{1-(4-aminobutyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl}-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(7-[(2R)-2-amino-3-phenylpropyl]oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 5 4-{1-(4-aminobutyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-{1-(4-aminobutyl)-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 10 4-{1-ethyl-7-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-{1-ethyl-7-[(3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl)methyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- (3-amino-2,2-dimethylpropyl)[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]methyl]amine;
- 15 4-(7-[[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]methyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(1-ethyl-7-[[2-(methylamino)ethyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-{1-ethyl-4-phenyl-7-[(2-[(phenylmethyl)amino]ethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 20 4-{1-ethyl-4-phenyl-7-[(3-piperidinylmethyl)oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-{7-[(5-aminopentyl)oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 25 4-(7-[[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 1-(4-aminobutyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-4-phenyl-N-{2-[(phenylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-N-3-pyrrolidinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 30 4-[7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(7-[[3S)-3-amino-1-pyrrolidinyl]methyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 35 4-{1-ethyl-7-(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylmethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

210

- 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-(1-piperazinylmethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[[2-(dimethylamino)ethyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 5 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[1-ethyl-4-phenyl-7-[(2R)-2-pyrrolidinylmethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-(3-aminopropyl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 10 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(1-methylethyl)-4-phenyl-N-2-propen-1-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 15 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(2-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 20 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(3-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-(4-chlorophenyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 25 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-4-[5-chloro-2-(methyloxy)phenyl]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- N-[1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-pyrrolidinyl]-N-methylacetamide;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(dimethylamino)propyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 30 2-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-4-chlorophenol;
- 4-[7-[(3-aminopropyl)oxy]-1-ethyl-4-(2-pyridinyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 35 4-[7-[[3-(dimethylamino)propyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

9/11

- 4-(1-ethyl-7-[[3-(4-morpholinyl)propyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-cyclopentyl-4-phenyl-N-3-pyrrolidinyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 5 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-cyclopentyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(1-cyclopentyl-7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 10 4-(1-ethyl-7-[[3-(methylamino)propyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[1-ethyl-7-[(3-hydrazinopropyl)oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 2-[(3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl)amino]ethanol;
- 15 4-(1-ethyl-7-[[3-(hydroxyamino)propyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- (3R)-1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-pyrrolidinol;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-N-[3-(diethylamino)propyl]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 20 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[3-(2-methyl-1-piperidinyl)propyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 4-(1-methyl-7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 25 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-methyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-(1-butyl-7-[[3-(methylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-butyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 30 4-[7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-1-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- N-(2-aminoethyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 35 4-[1-(4-aminophenyl)-7-[(3-amino-1-pyrrolidinyl)carbonyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

212

- 1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]-3-(4-morpholinyl)-2-propanol;
N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]-4-piperidinecarboxamide;
- 5 4-[7-[[3-(dimethylamino)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-(1-ethyl-7-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-
- 10 2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate;
2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
1-(1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one;
- 15 1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]carbonyl]-3-piperidinecarboxamide;
(2-aminoethyl)(2-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy)ethylamine;
4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[2-(1-piperazinyl)ethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-
- 20 2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-(7-[[2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl]oxy]-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate;
4-(1-ethyl-7-[[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]oxy]-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
- 25 4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[3-(1-piperazinyl)propyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;
4-(1-ethyl-4-phenyl-7-[[2-(1-piperidinyl)ethyl]oxy]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine trifluoroacetate;
(3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl)[2-(dimethylamino)ethyl]methylamine;
- 30 3-[(3-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl]oxy]propyl)amino]-1,2-propanediol;
N-(3-amino-2-hydroxypropyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;
- 35 N-(2-amino-3-hydroxypropyl)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carboxamide;

7.13

N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-7-((3-aminopropyl)oxy)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)phenyl)-N'-phenylurea;

3-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)-1-propanol;

5 4-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)carbonyl)-2-piperazinyl)methanol;

4-(1-ethyl-7-((3-((methyloxy)methyl)-1-piperazinyl)carbonyl)-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

10 4-(7-((3-((2,4-bis(methyloxy)phenyl)methyl)amino)propyl)oxy)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

(2S)-2-((3-((2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-7-yl)oxy)propyl)amino)-4-methyl-1-pentanol;

15 diethyl 1-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-hydroxy-4-phenyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-yl)-1,2-hydrazinedicarboxylate; and

4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-((3-((2-(4-(methyloxy)phenyl)ethyl)amino)propyl)oxy)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl)-2-methyl-3-butyn-2-ol.

20 24. A pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug of a compound of claim 23.

25 25. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1, and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

30 26. A process for preparing a pharmaceutical composition containing a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and an effective amount of a compound of Formula (I) as described in claim 1 and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof, which process comprises bringing the compound of Formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof into association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

35 27. A method of treating or lessening the severity of a disease or condition selected from cancer and arthritis in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a

9/14

compound of Formula I, as described in claim 1 and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

5 28. The method of claim 27 wherein the mammal is a human.

 29. A method of treating or lessening the severity of a disease or condition selected from cancer and arthritis in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula II, as described in claim 3 and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

 30. The method of claim 29 wherein the mammal is a human.

 31. The method according to claim 27 wherein said cancer is selected from brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma and thyroid.

 32. The method according to claim 29 wherein said cancer is selected from brain (gliomas), glioblastomas, Bannayan-Zonana syndrome, Cowden disease, Lhermitte-Duclos disease, breast, colon, head and neck, kidney, lung, liver, melanoma, ovarian, pancreatic, prostate, sarcoma and thyroid.

 33. Use of a compound of Formula (I), as described in claim 1 and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof, in the manufacture of a medicament for use in treating or lessening the severity of a disease or condition selected from cancer and arthritis.

 34. The method of inhibiting Akt activity in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, as described in claim 1 and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

 35. The method of claim 34 wherein the mammal is a human.

35

2/5

36. A method of treating cancer in a mammal in need thereof, which comprises: administering to such mammal a therapeutically effective amount of

- 5 a) a compound of Formula (I), as described in claim 1 and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof; and
 b) at least one anti-neoplastic agent.

37. The method claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is selected from the group consisting essentially of anti-microtubule agents, platinum coordination complexes, alkylating agents, antibiotic agents, topoisomerase II inhibitors, antimetabolites, topoisomerase I inhibitors, hormones and hormonal analogues, signal transduction pathway inhibitors; non-receptor tyrosine kinase angiogenesis inhibitors; immunotherapeutic agents; proapoptotic agents; and cell cycle signaling inhibitors.

15

38. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is an anti-microtubule agent selected from diterpenoids and vinca alkaloids.

20

39. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a diterpenoid.

40. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a vinca alkaloid.

25

41. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a platinum coordination complex.

30

42. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is paclitaxel, carboplatin, or vinorelbine.

43. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is paclitaxel.

35

44. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is carboplatin.

9/6

45. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is vinorelbine.

5 46. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a signal transduction pathway inhibitor.

10 47. The method of claim 46, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a growth factor receptor kinase selected from the group consisting of VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, and c-fms.

15 48. The method of claim 46, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a serine/threonine kinase selected from the group consisting of rafk, akt, and PKC-zeta.

49. The method of claim 46, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a serine/threonine kinase selected from the src family of kinases.

20 50. The method of claim 49, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of c-src.

25 51. The method of claim 46, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of Ras oncogene selected from inhibitors of farnesyl transferase and geranylgeranyl transferase.

30 52. The method of claim 46, wherein the signal transduction pathway inhibitor is an inhibitor of a serine/threonine kinase selected from the group consisting of PI3K.

53. The method of claim 36, wherein the at least one anti-neoplastic agent is a cell cycle signaling inhibitor.

35 54. The method of claim 53, wherein the cell cycle signaling inhibitor is selected from inhibitors of the group CDK2, CDK4, and CDK6.

217

55. A pharmaceutical combination as claimed in claim 36 for use in therapy.

56. The use of a pharmaceutical combination as claimed in claim 36 for the preparation of a medicament useful in the treatment of cancer.

57. A compound selected from:

4-(7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine;

2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid; and

Ethyl 4-chloro-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate.

58. A process for preparing a compound of Formula (I), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, which comprises converting ethyl 4-chloro-5-nitro-6-phenyl-3-pyridinecarboxylate into a compound of Formula (I), and thereafter optionally preparing a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

59. A process for preparing a compound of Formula (II), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, which comprises converting 4-(7-Bromo-4-chloro-1-ethyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-amine into a compound of Formula (II), and thereafter optionally preparing a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

60. A process for preparing a compound of Formula (II), and/or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and pro-drugs thereof, which comprises converting 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine-7-carboxylic acid into a compound of Formula (II), and thereafter optionally preparing a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

61. A method of treating or lessening the severity of a disease or condition selected from cancer and arthritis in a mammal in need thereof, which comprises administering to such mammal a therapeutically effective amount of 4-[1-Ethyl-7-(piperidin-4-yloxy)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl]-furan-3-ylamine and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or pro-drug thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/24340

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/4965, 31/505, 31/44; A01N 43/54, 43/42; C07D 401/00, 403/00, 405/00, 409/00, 411/00, 413/00,
US CL : 541/255 05, 275, 303, 544/324, 405; 546/118

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 541/255.05, 275, 303, 544/324, 405; 546/118

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN. structure searched in file REGISTRY, and answer set crossed in file CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 4,336,257 (BALDWIN et al) 22 June 1982 (22.06.1982), column 2, lines 1-50, column 3, lines 30-40.	1 — 2, 25, 26
X	BARRACLOUGH et al, Cardiotonic 'C' Ring Modified Imidazole Analogues, Archiv der Pharmazie, Vol. 323, pages 507-512, (1990), page 507, compounds 10, 11 and 13.	1
X	YUTILOV et al, Synthesis and Proton NMR Spectra of 2-Heteroaryl-substituted Imidazo[4,5-b]pyridines and Imidazo[4,5-c]pyridines, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Vol. 7, pages 940-947 (1989), page 940 and page 942. Russ.	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents	
"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscored the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family
"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

02 December 2004 (02.12.2004)

Date of mailing of the international search report

12 JAN 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Zachary C. Tucker

Telephone No. —

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

219

INHIBIDORES DE ACTIVIDAD DE AktCAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos nuevos de 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, al uso de dichos
5 compuestos como inhibidores de la actividad de la proteína quinasa B (en adelante denominada PKB/Akt, PKB o Akt) y en el tratamiento de cáncer y artritis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a 1H-imidazo[4,5-
10 c]piridin-2-ilo que contiene compuestos que son inhibidores de la actividad de una o más de las isoformas de la serina/treonina quinasa, Akt (también conocida como proteína quinasa B). La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos
15 compuestos y métodos para usar los presentes compuestos en el tratamiento de cáncer y artritis (Liu et al Current Opin. Pharmacology 3:317-22 (2003)).

La apoptosis (muerte celular programada) cumple funciones esenciales en el desarrollo embrionario y la
20 patogénesis de distintas enfermedades, tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Los trabajos recientes han conducido a la identificación de varios productos génicos pro y anti-apoptóticos que están involucrados en la
25 regulación o ejecución de la muerte celular programada. La expresión de genes anti-apoptóticos, tales como Bcl2 o Bcl-x_L, inhibe la muerte celular apoptótica inducida por distintos estímulos. Por otra parte, la expresión de genes pro-apoptóticos, tales como Bax o Bad, conduce a la muerte
30 celular programada (Adams et al *Science*, 281:1322-1326 (1998)). La ejecución de muerte celular programada es mediada por proteinasas relacionadas con caspasa-1, incluyendo caspasa-3, caspasa-7, caspasa-8 y caspasa-9, etc. (Thornberry et al. *Science*, 281:1312-1316 (1998)).

35 La vía de fosfatidilinositol 3'-OH quinasa

290

(PI3K)/Akt/PKB parece ser importante para regular la supervivencia celular/muerte celular (Kulik et al. *Mol.Cell.Biol.* 17:1595-1606 (1997); Franke et al, *Cell*, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. *Nature* 385:544-548 (1997) Hemmings *Science*, 275:628-630 (1997); Dudek et al., *Science*, 275:661-665 (1997)). Los factores de supervivencia, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), promueven la supervivencia celular bajo distintas condiciones, induciendo la actividad de PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). La PI3K activada conduce a la producción de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PtdIns (3,4,5)-P3), que a su vez se une y promueve la activación de la serina/treonina quinasa Akt, que contiene un dominio (PH) con homología de pleckstrina (Franke et al *Cell*, 81:727-736 (1995); Hemmings *Science*, 277:534 (1997); Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.* 10:262-267 (1998), Alessi et al., *EMBO J.* 15: 6541-6551 (1996)). Los inhibidores específicos de PI3K o mutantes de Akt/PKB negativos dominantes impiden las actividades que promueven la supervivencia de estas citocinas o factores de crecimiento. Se ha descrito previamente que los inhibidores de PI3K (LY294002 o wortmannin) bloquean la activación de Akt/PKB mediante quinasas en dirección 5'. Además, la introducción constitutivamente activa de PI3Ko mutantes de Akt/PKB promueve la supervivencia celular bajo condiciones en las cuales las células normalmente experimentan muerte celular apoptótica (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

El análisis de los niveles de Akt en tumores de seres humanos demostró que la Akt2 se sobre-expresa en una cantidad significativa de cánceres ováricos (J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 89:9267-9271(1992)) y pancreáticos (J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

AL

EE. UU. 93:3636-3641 (1996)). De modo similar, se descubrió que la Akt3 se sobre-expresaba en líneas celulares de cáncer de mama y próstata (Nakatani et al. *J. Biol.Chem.* 274:21528-21532 (1999). Se demostró que la Akt-2 se sobre-
5 exrpesaba en 12% de carcinomas ováricos y que la ampliación de Akt era especialmente frecuente en 50% de los tumores no diferenciados, lo que sugiere que la Akt también se puede asociar con la agresividad tumoral (Bellacosa, et al., *Int. J. Cancer*, 64, pp. 280-285, 1995). Se ha reportado la
10 actividad aumentada de Akt1 quinasa en cánceres de mama, ovario y próstata (Sun et al. *Am. J. Pathol.* 159: 431-7 (2001)).

El supresor tumoral PTEN, una proteína y una fosfatasa de lípidos que elimina específicamente el fosfato 3' de
15 PtdIns(3,4,5)-P3, es un regulador negativo de la vía de PI3K/Akt (Li et al. *Science* 275:1943-1947 (1997), Stambolic et al. *Cell* 95:29-39 (1998), Sun et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 96:6199-6204 (1999)). Las mutaciones de la línea germinal de PTEN son responsables de los síndromes de
20 cáncer humanos, tales como la enfermedad de Cowden (Liauw et al. *Nature Genetics* 16:64-67 (1997)). El PTEN se suprime en un gran porcentaje de tumores humanos y las líneas celulares tumorales sin PTEN funcional muestran niveles elevados de Akt activada (Li et al. supra, Guldberg et al.
25 *Cancer Research* 57:3660-3663 (1997), Risinger et al. *Cancer Research* 57:4736-4738 (1997)).

Estas observaciones demuestran que la vía de PI3K/Akt cumple funciones importantes en la regulación de la supervivencia celular o apoptosis en tumorigénesis.

30 Se han identificado tres miembros de la subfamilia Akt/PKB de proteínas quinasa serina/treonina reguladas por el segundo mensajero y se han denominado Akt1/ PKB α , Akt2/PKB β y Akt3/PKB γ respectivamente. Las isoformas son homólogas, particularmente en regiones que codifican los

222

dominios catalíticos. Las Akt/PKB son activadas por eventos de fosforilación que ocurren en respuesta a señales de PI3K. Se ha demostrado que los fosfolípidos de inositol de membrana de fosforilados de PI3K, que generan los segundos mensajeros fosfatidil-inositol 3,4,5-trisfosfato y fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato, se unen al dominio PH de Akt/PKB. El modelo actual de activación de Akt/PKB propone el reclutamiento de la enzima a la membrana por fosfoinositidas fosforiladas 3', en las que ocurre la fosforilación de los sitios regulatorios de Akt/PKB a través de las quinasas en dirección 5' (B.A. Hemmings, *Science* 275:628-630 (1997); B.A. Hemmings, *Science* 276:534 (1997); J. Downward, *Science* 279:673-674 (1998)).

La fosforilación de Akt1/PKB α tiene lugar en dos sitios regulatorios, Thr³⁰⁸ en el circuito de activación del dominio catalítico y en Ser⁴⁷³ cerca de los terminales carboxi (D. R. Alessi et al. *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996) and R. Meier et al. *J. Biol. Chem.* 272:30491-30497 (1997)). Sitios de fosforilación regulatoria equivalentes tienen lugar en Akt2/PKB β y Akt3/PKB γ . La quinasa en dirección 5', que fosforila Akt/PKB en el sitio del circuito de activación, se ha clonado y se ha denominado proteína quinasa 1 dependiente de fosfoinositida 3' (PDK1). La PDK1 fosforila no solamente Akt/PKB, sino también S6 quinasa ribosómica p70, p90RSK, quinasa regulada por suero y glucocorticoides (SGK) y proteína quinasa C. La quinasa en dirección 5' que fosforila el sitio regulatorio de Akt/PKB cerca de los terminales carboxi aún no se ha identificado, pero los últimos informes implican una función de la quinasa unida a integrina (ILK-1), una serina/treonina quinasa, o una autofosforilación.

La inhibición de activación y actividad de Akt se puede lograr inhibiendo la PI3K con inhibidores tales como LY294002 y wortmannin. No obstante, la inhibición de PI3K

tiene el potencial de afectar indiscriminadamente no solo a las tres isozimas de Akt sino también a otras moléculas de señalización que contienen el dominio PH dependientes de PdtIns(3,4,5)- P3, como la familia Tec de tirosina quinasas. Además, se ha descrito que la Akt puede ser activada por las señales de crecimiento que son independientes de Pl3K.

Alternativamente, la actividad de Akt se puede inhibir bloqueando la actividad de la quinasa PDK1 en dirección 5'. El compuesto UCN-01 es un inhibidor reportado de PDK1. *Biochem. J.* 375(2):255 (2003). Nuevamente, la inhibición de PDK1 tendría como consecuencia la inhibición de múltiples proteínas quinasa cuyas actividades dependen de PDK1, como isoformas atípicas de PKC, SGK y S6 quinasas (Williams et al. *Curr. Biol.* 10:439-448 (2000)).

Los inhibidores de pequeñas moléculas de Akt son útiles en el tratamiento de tumores, especialmente aquellos con Akt activada (p. ej., tumores con mutaciones ras y tumores completos de PTEN. El PTEN es un regulador negativo crítico de la Akt y su función se pierde en muchos cánceres, incluyendo carcinomas de mama y próstata, glioblastomas y muchos síndromes de cáncer, como el síndrome de Bannayan-Zonana (Maehama, T. et al. *Annual Review of Biochemistry*, 70: 247 (2001)), la enfermedad de Cowden (Parsons, R.; Simpson, L. *Methods in Molecular Biology* (Totowa, NJ, Estados Unidos), 222 (Tumor Suppressor Genes, Volumen 1): 147 (2003)), y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (Backman, S. et al. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(5): 516 (2002)). La Akt3 se regula por incremento en los cánceres de mama deficientes del receptor de estrógeno y en las líneas celulares de cáncer de próstata independientes de andrógeno, y la Akt2 se sobreexpresa en carcinomas pancreáticos y ováricos. La Akt1 se amplía en cánceres gástricos (Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci.*

EE. UU.84: 5034-7 (1987) y se regula por incremento en cánceres de mama (Stal et al. *Breast Cancer Res.* 5: R37-R44 (2003)). Por lo tanto, se espera que un inhibidor de Akt de pequeñas moléculas sea útil para el tratamiento de estos tipos de cáncer, como así también para otros tipos de cáncer. Los inhibidores de Akt son también útiles en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Es un objeto de la presente invención proveer compuestos nuevos que sean inhibidores de Akt/PKB.

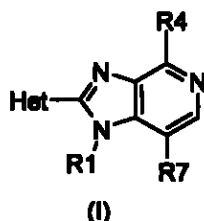
Es también un objeto de la presente invención proveer composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo y compuestos farmacéuticos útiles en los métodos de la invención.

Es también un objeto de la presente invención proveer un método para tratar cáncer, que comprenda administrar dichos inhibidores de actividad de Akt/PKB.

Es también un objeto de la presente invención proveer un método para tratar artritis, que comprenda administrar dichos inhibidores de actividad de Akt/PKB.

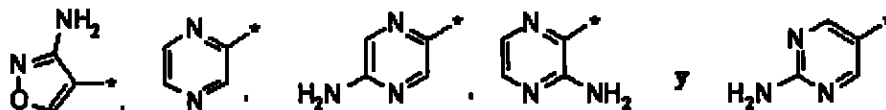
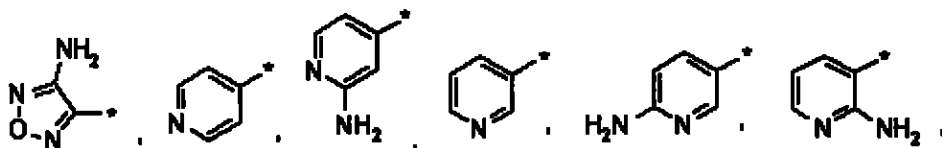
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos nuevos de la Fórmula (I):



en la que:

Het se selecciona entre el grupo que consiste en:



R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y se sustituya opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea

226

sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ y $-OH$ protegido,

5 en el que n es 0-2,

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y

10 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$,
15 nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

o R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado
20 entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido,
25 cicloalquilo sustituido y

arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

30 en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y arilo, cada uno de los cuales se
35 sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi y amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, -
5 $C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo,
10 arilo sustituido y -OH protegido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

15 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
20 en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil,

metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4
25 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y -OH protegido,

o R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado
30 entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido,
35 cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es

0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina
y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos
5 farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a un método para tratar cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de Akt/PKB de la Fórmula (I).

10 La presente invención se refiere a un método para tratar artritis, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de Akt/PKB de la Fórmula (I).

La presente invención también se refiere al
15 descubrimiento de que los compuestos de la Fórmula (I) son activos como inhibidores de Akt/PKB.

En otro aspecto de la invención, se proveen procedimientos nuevos e intermedios nuevos útiles para preparar los compuestos inhibidores de Akt/PKB de la
20 presente invención.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y compuestos útiles en los métodos de la invención.

La presente invención también incluye métodos para
25 administrar conjuntamente los compuestos inhibidores de Akt/PKB inventados en la presente con otros ingredientes activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

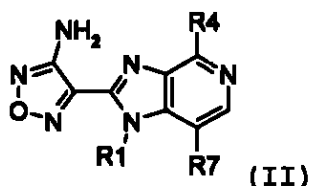
La presente invención se refiere a compuestos de la
30 Fórmula (I) tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención inhiben la actividad de Akt/PKB. En particular, los compuestos descritos en la presente inhiben cada una de las tres isoformas de Akt/PKB.

35 Entre los compuestos de la Fórmula (I) de la presente

229

invención se incluyen aquellos que tienen la Fórmula (II):



en la que:

5 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes
10 seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
15 hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

20 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo
25 aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido,
30 alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi,

230

oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ y $-OH$ protegido,

en el que n es 0-2,

5 R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, 15 halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

o R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se 20 sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 25 0-2; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

en el que n es 0-2,

30 m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes 35 seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi,

231

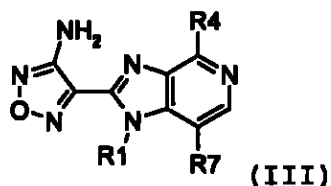
- aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
hidroxi, alcoxi y amino, N-acilamino, oxo, hidroxi, -
C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro,
5 guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo,
cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos,
cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 4
heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo,
arilo sustituido y -OH protegido,
10 en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno,
alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido,
cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n
es 0-2;
R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno,
15 cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4
heteroátomos, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo
C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o
más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo,
20 hidroxi, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, -
C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -NR²R³, nitro,
ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4
heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo,
arilo sustituido y -OH protegido,
25 o R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al cual se
acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros
que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado
entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se
sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes
30 seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,
en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno,
alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido,
cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es
0-2;
35 excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-

932

imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (I) de la presente
5 invención se incluyen aquellos que tienen la Fórmula (III):



en la que:

R¹ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con
10 uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que
consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino,
ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-
15 acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes
seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil,
alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo
20 C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-
acilamino y halógeno;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo,
alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene
25 entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o
policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y
opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que
cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo
aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando
30 el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático
contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté

233

- sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi,
- 5 oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ y $-OH$ protegido, en el que n es 0-2,
- R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo,
- 10 cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o
- 15 más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,
- 20 o R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes
- 25 seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino, en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y
- 30 R^7 se selecciona entre $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, en el que n es 0-2,
- m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,
- 35 R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, fenilo,

734

piperazina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxí, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxí y amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y -OH protegido,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es 0-2;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxí, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -NR²R³, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y -OH protegido,

o R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido,

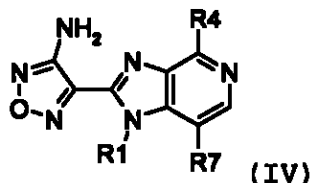
T35

cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es 0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

5 y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se incluyen aquellos que tienen la Fórmula (IV):



10

en la que:

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo

30

936

- aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
- 5 el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ y $-OH$ protegido,
- 10 en el que n es 0-2,
- R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y
- R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno,
- 15 cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$,
- 20 nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,
- o R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado
- 25 entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,
- en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es
- 30 0-2; y
- R^7 es hidrógeno;
- y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.
- 35 Entre los compuestos de Fórmula (II) de la presente

invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, 5 ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} 10 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, ariloxi, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, ciano y halógeno; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)NR^9R^{10}$ y - 15 $(CH_2)_nOR^8$,
en el que n es 0-2;

R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye 20 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno y arilo C_1-C_{12} ,

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 25 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxilo, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-NR^2R^3$, 30 nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo sustituido,

o R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado 35 entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se

238

sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, 5 cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

10 Entre los compuestos de la Fórmula (III) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, 15 ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} 20 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, ariloxi, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, ciano y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-C(O)NR^9R^{10}$ y $-(CH_2)_nOR^8$, 25 en el que n es 0-2;

R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, 30 amino, N-acilamino, hidroxilo, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno y arilo C_1-C_{12} ,

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo 35 C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o

93d

más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo
5 sustituido,

o R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se
10 sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido;

15 excepto 4-[1-Etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (IV) de la presente
20 invención se incluyen aquellos en los que:

R¹ se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1
25 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
30 el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, ariloxi, hidroxil, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, ciano y halógeno; y

R⁷ es hidrógeno;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos
35 farmacéuticamente aceptables.

710

Entre los compuestos de Fórmula (II) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, 5 ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene 10 entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, 15 nitro y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, en el que n es 0-2;

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m 20 opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, fenilo, piperazina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 25 alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi y amino, N-acilamino, hidroxí, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo que contiene entre 1 30 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido,

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 35 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo

JH

C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, -NR²R³,
5 nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo sustituido,

o R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado
10 entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido,
15 cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido;

excepto 4-[1-Etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

20 Entre los compuestos de la Fórmula (III) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R¹ se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino,
25 ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂
30 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxil, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

35 R⁷ se selecciona entre -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ y -

M²

$N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

en el que n es 0-2;

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

5 R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, fenilo, piperazina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxí, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o
10 más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxí y amino, N-acilamino, hidroxí, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene
15 entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido,

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo
20 C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxí, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo
25 sustituido,

o R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se
30 sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido;

35 excepto 4-[1-Etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-

213

imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (VI) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, ciano y halógeno; y

R^7 es hidrógeno;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de Fórmula (II) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

244

en el que n es 0-2;

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R⁸ es alquilo, piperidina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: metoxi, etoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi y amino, N-acilamino, hidroxilo, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido,

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxilo, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo sustituido,

excepto 4-[1-Etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (III) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R¹ se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂;

R₄ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂; y

5 R⁷ se selecciona entre -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ y -N-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰,

en el que n es 0-2;

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

10 R⁸ es alquilo, piperidina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que
15 consiste en: hidroxilo, alcoxi y amino, hidroxilo, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo
20 C₁-C₁₂ sustituido,

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o
25 más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, ariloxi, amino, oxo, hidroxilo, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina
30 y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (IV) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

35 R¹ se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido

9/16

con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂;

5 R₄ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂; y

10 R⁷ es hidrógeno;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

15 R₁ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre
20 el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo,
25 alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

 R₄ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo,
30 alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo
35 aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando

- el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido,
- 5 alcoxí, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxí, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$ y $-S(O)_nR^2$,
- 10 en el que n es 0-2,
- R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y
- R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno,
- 15 cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxí, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$,
- 20 nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,
- o R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado
- 25 entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,
- en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido,
- 30 cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y
- R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,
- en el que n es 0-2,
- 35 m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m

218

opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más
5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi y amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos,
10 cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo y arilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, estando cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos
15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
20 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es
25 0-2;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o
30 más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
35 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y

219

arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es

5 0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

10 Entre los compuestos de Fórmula (II) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R_1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino,

15 ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3

20 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

25 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y
30 opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté
35 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

990

el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-
 5 acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$ y $-S(O)_nR^2$,

en el que n es 0-2,

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y
 10

R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
 15 en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

o R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,
 20

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y
 25

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,
 30

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi,
 35

aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
hidroxi, alcoxi y amino, N-acilamino, oxo, hidroxi, -
C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro,
5 guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo,
cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos,
cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que
contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo y arilo
sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo que contiene entre
10 1 y 3 heteroátomos, estando cada uno de dichos cicloalquilo
y cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi,
aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxi, -
15 C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, ciano,
cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y
arilo sustituido,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno,
20 alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido,
cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es
0-2;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno,
cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
25 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo
C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o
más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo,
hidroxi, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, -
30 C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -NR²R³, nitro,
ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y
arilo sustituido,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno,
35 alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido,

252

cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es 0-2;

excepto 4-[1-Etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

5 y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R₁ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con
10 uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂;

R₄ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo,
15 alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida,
20 ariloxil, hidroxil, alcoxi, aciloxil, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

R₇ se selecciona entre -(CH₂)_nOR₈, -O-(CH₂)_mNR₉R₁₀ y -N-(CH₂)_mNR₉R₁₀,

en el que n es 0-2,

25 m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R₈ es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos,
30 cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo y arilo sustituido,

R₉ es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂,
35 cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o

alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de Fórmula (II) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxil, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes

254

seleccionados entre el grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo y arilo sustituido,

5 R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes
10 seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
15 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es
20 0-2;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

25 R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

30 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido,
35 alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida,

25

ariloxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

5 en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: piperidina, 10 piperidina sustituida, fenilo y fenilo sustituido,

R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes 15 seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno y arilo;

20 y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de Fórmula (II) de la presente invención se incluyen aquellos en los que:

R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con 25 uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, 30 alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, 35 ariloxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino,

256

nitro y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

en el que n es 0-2,

5 m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: piperidina, piperidina sustituida, fenilo y fenilo sustituido,

10 R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, 15 aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno y arilo;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos
20 farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos nuevos útiles de la presente invención se incluyen:

4-(4-Fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina;

25 4-[4-(3-Cloro-fenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazo-[4,5-c]piridin-2-il]furazan-3-ilamina;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina;

30 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-(2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[4-(2-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina;

35 4-[4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-

257

- imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-(3-furanil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 5 4-[1-(5-aminopentil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(6-aminohexil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(6-aminohexil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 10 4-[1-(5-aminopentil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(6-aminohexil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina;
 15 4-[1-(5-aminopentil)-4-(3-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(6-aminohexil)-4-(3-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 20 4-[4-fenil-1-(3-piperidinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[4-(3-clorofenil)-1-(3-piperidinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[4-(4-clorofenil)-1-(3-piperidinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 25 4-[1-(3-aminopropil)-4-(2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-[1-(3-aminopropil)-4-(1-piperidinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 30 1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;
 1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-tiofen-3-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;
 35

258

1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-piridin-il-1-H-
imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-
il)metanona;

1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-piridin-3-il-1-H-
5 imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-
il)metanona;

1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-furan-3-il-1-H-
imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-
il)metanona;

10 1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-cloro-1-etil-1-H-
imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-
metanona;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(1H-pirrol-2-il))-1-
etil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-
15 1-il)-metanona;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-metoxifenil)-
1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-
metanona;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(3-cloro-fenil)-
20 1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-
metanona;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-furan-2-il-1H-
imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-
metanona;

25 2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-
imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-
bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;

2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(3-cloro-fenil)-1H-
imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-
30 bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;

2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2,3-dicloro-fenil)-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-
bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;

2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-cloro-fenil)-1H-
35 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-

259

- bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;
 2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-hidroxi-fenil)-
 1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-
 bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;
- 5 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-
 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-fenil-1-etil-1H-
 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 10 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-
 etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
 pirrolidin-3-ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(2-amino-fenil)-1-etil-1H-
 15 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3-amino-fenil)-1-etil-1H-
 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 ilamida;
- 20 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3-bromo-fenil)-1-etil-1H-
 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(1-naftalenil)-1-etil-1H-
 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 25 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(tiofen-2-il)-1-etil-1H-
 imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-1-
 30 etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
 pirrolidin-3-ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3,5-dicloro-fenil)-1-etil-
 1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
 ilamida;
- 35 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(3-

960

- clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(4-bifenilil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 5 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(2,4-diclorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 10 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenol;
- 15 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(2-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- (2-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)fenil)metanol;
- 20 2-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-4-clorofenol;
- 4-(1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 25 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 30 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(1-benzotien-2-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 35 1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[1-etil-4-fenil-7-(4-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol;

4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(4-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(fenilmetil)amino]etil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol;

4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}benzonitrilo;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-fenil-1-piperidin-4il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

4-(4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil)carbonil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil)carbonil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-7-(4-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1H-

962

- imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 5 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(4-bromofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-fenil-1-(4-piperidinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-
- 10 oxadiazol-3-amina;
- 4-{7-[(4-aminobutil) oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{1-etil-4-fenil-7-[(4-piperidinilmetil) oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 15 4-{4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil) oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[7-[(4-aminobutil) oxi]-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 20 4-{7-[(2-aminoetil) oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{1-etil-4-fenil-7-[(3-pirrolidinilmetil) oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{7-[(3-aminopropil) oxi]-1-etil-4-fenil-1H-
- 25 imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(7-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil] oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-etil-4-fenil-7-(3-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 30 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- N-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metil}-N,1-dimetil-4-
- 35 piperidinamina;

263

- 4-(1-etil-4-fenil-7-{[2-(4-piperidinil)etil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{1-(4-aminobutil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 5 4-(7-{[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{1-(4-aminobutil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 10 4-(1-(4-aminobutil)-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{1-etil-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 15 4-(1-etil-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]metil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- (3-amino-2,2-dimetilpropil){[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metil}amina;
- 20 4-(7-{[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]metil}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 25 4-(1-etil-7-{[2-(metilamino)etil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-etil-4-fenil-7-({2-[(fenilmetil)amino]etil}oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-{1-etil-4-fenil-7-[(3-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 30 4-{7-[(5-aminopentil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(7-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 35 amina;

264

- 1-(4-aminobutil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-N-{2-[(fenilmetil)amino]etil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-N-3-pirrolidinil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 4-[7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(7-{[(3S)-3-amino-1-pirrolidinil]metil}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-etil-7-(hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-etil-4-fenil-7-(1-piperazinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(7-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(1-etil-4-fenil-7-{[(2S)-2-pirrolidinilmetil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-(1-etil-4-fenil-7-{[(2R)-2-pirrolidinilmetil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-(3-aminopropil)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-N-2-propen-1-il-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

265

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

5 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(2-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(4-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 4-{7-[(3-aminopropil)oxi]-4-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

N-(1-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-pirrolidinil)-N-metilacetamida;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

20 2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-4-clorofenol;

4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-4-(2-piridinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

25 4-(7-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-7-{[3-(4-morfolinil)propil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

30 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-N-3-pirrolidinil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

35 4-(1-ciclopentil-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-

266

- il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-(1-etil-7-([3-(metilamino)propil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-(1-etil-7-([3-hidrazinopropil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 5 2-([3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil]amino)etanol;
 4-(1-etil-7-([3-(hidroxiamino)propil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 10 (3R)-1-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil)-3-pirrolidinol;
 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-[3-(dietilamino)propil]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
 15 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
 20 4-(1-metil-7-([3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-(7-([3-amino-1-pirrolidinil]carbonil)-1-metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 25 amina;
 4-(1-butil-7-([3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 4-(7-([3-amino-1-pirrolidinil]carbonil)-1-butil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 30 amina;
 4-[7-([3-amino-1-pirrolidinil]carbonil)-1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
 35 N-(2-aminoetil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(4-

fluorofenil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

4-{1-(4-aminofenil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}-3-(4-morfolinil)-2-propanol;

N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-4-piperidincarboxamida;

4-[7-{[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-7-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

Trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

1-(1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-piperidincarboxamida;

(2-aminoetil)(2-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}etil)amina;

4-(1-etil-4-fenil-7-{[2-(1-piperazinil)etil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

Trifluoroacetato de 4-(7-{[2-(4-acetil-1-piperazinil)etil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-7-{[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi}-4-

968

fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-4-fenil-7-([3-(1-piperazinil)propil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

5 Trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([2-(1-piperidinil)etil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)[2-

10 (dimetilamino)etil]metilamina;

3-([3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)amino]-1,2-propanodiol;

N-(3-amino-2-hidroxipropil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

N-(2-amino-3-hidroxipropil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

20 N-(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-([3-aminopropil]oxi)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]fenil)-N'-fenilurea;

3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)-1-propanol;

25 (4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil)-2-piperazinil)metanol;

4-[1-etil-7-([3-([metiloxi]metil)-1-piperazinil]carbonil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

30 4-(7-([3-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

(2S)-2-([3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)amino]-4-

35

969

metil-1-pentanol;

1-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-hidroxi-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2-hidrazinadicarboxilato de dietilo; y

5

4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-([3-([2-[4-(metiloxi)fenil]etil)amino]propil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metil-3-butin-2-ol;

y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos
10 farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la Fórmula (I) se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la invención y se utilizan en los métodos de la invención. El compuesto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-
15 3-ilamina también se incluye en los métodos de la invención.

Por la expresión "hidroxi protegido" u "-OH protegido", tal como se utiliza en la presente, se entiende grupos -OH alcohólicos o carboxílicos que se pueden
20 proteger mediante grupos bloqueantes convencionales en la técnica, tales como los descritos en "Protective Groups In Organic Synthesis" por Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, Nueva York. Los compuestos que contienen grupos hidroxi protegidos también pueden ser
25 útiles como intermedios en la preparación de los compuestos farmacéuticamente activos de la invención.

Por el término "arilo", tal como se usa en la presente, a menos que se defina lo contrario, se entiende un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene
30 entre 1 y 14 átomos de carbono y que opcionalmente contiene entre uno y cinco heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 1, el anillo aromático contenga al menos cuatro heteroátomos, cuando el número de átomos de carbono sea 2, el anillo aromático contenga al
35 menos tres heteroátomos cuando el número de carbonos sea 3,

270

el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo contenga al menos un heteroátomo.

Por la expresión "arilo C₁-C₁₂", tal como se usa en la presente, a menos que se defina lo contrario, se entiende fenilo, naftaleno, 3,4-metilenodioxifenilo, piridina, bifenilo, quinolina, pirimidina, quinazolina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, indol, indeno, pirazina, 1,3-dihidro-2H-bencimidazol, benzotiofeno y tetrazol.

El término "sustituido", tal como se usa en la presente, a menos que se defina lo contrario, tiene como fin que la parte química en cuestión tenga uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: -CO₂R²⁰, arilo, -C(O)NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂R²⁰, hidroxialquilo, alcoxí, -C(O)NR²¹R²², aciloxi, alquilo, amino, metilamino, nitrilo, acetamida, urea, alquilurea, benzoato, sulfonamida, benzoatourea, alcoxialquilamida, alcoxiarilo C₁-C₁₂, trifenilalquilo, ciclohexilo, arilo C₁-C₁₂ alquilurea, arilo C₁-C₁₂, haloarilo C₁-C₁₂, dimetilamino, N-acilamino, hidroxí, -(CH₂)_gC(O)OR²³, -S(O)_nR²³, nitro, tetrazol, ciano, oxo, halógeno y trifluorometilo, en el que g es 0-6, R²³ es hidrógeno o alquilo, R²⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y trifluorometilo, y R²¹ y R²² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y trifluorometilo, y n es 0-2.

Por el término "alcoxí", tal como se usa en la presente se entiende -Oalquilo, en el que el alquilo es tal como se describe en la presente, incluyendo -OCH₃ y -OC(CH₃)₂CH₃.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en la presente, a menos que se defina lo contrario, tiene como fin un C₃-C₁₂ cíclico o policíclico no aromático saturado o insaturado.

Los ejemplos de sustituyentes de cicloalquilo

291

sustituido y cicloalquilo, tal como se utilizan en la presente, incluyen: ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 2-etilciclohexilo, propilo 4-metoxiciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-carboxiciclohexilo, ciclopropilo y
5 ciclopentilo.

La expresión "cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos" y la expresión "cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos", tal como se usan en la presente, a menos que se defina lo contrario, tienen como fin un
10 anillo cíclico o policíclico no aromático, saturado o insaturado que contiene entre 1 y 12 carbonos y que contiene entre uno y cuatro heteroátomos o entre uno y tres heteroátomos (respectivamente), siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 1, el anillo aromático
15 contenga al menos cuatro heteroátomos (aplicable solamente cuando se indica "cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos"), cuando el número de átomos de carbono sea 2, el anillo aromático contenga al menos tres heteroátomos, cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo no
20 aromático contenga al menos dos heteroátomos y cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo no aromático contenga al menos un heteroátomo.

Los ejemplos de cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
25 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, tal como se utilizan en la presente, incluyen: piperidilo, piperidina, pirrolidina, 3-metilaminopirrolidina, piperazinilo, tetrazol,
30 hexahidrodiazepina y morfolina.

Por el término "aciloxi", tal como se usa en la presente, se entiende -OC(O)alquilo, en el que el alquilo es tal como se describe en la presente. Los ejemplos de
sustituyentes de aciloxi, tal como se utilizan en la
35 presente, incluyen: -OC(O)CH₃, -OC(O)CH(CH₃)₂ y -

292

OC(O)(CH₂)₃CH₃.

Por el término "N-acilamino", tal como se usa en la presente, se entiende -N(H)C(O)alquilo, en el que el alquilo es tal como se describe en la presente. Los
5 ejemplos de sustituyentes de N-acilamino, tal como se utilizan en la presente, incluyen: -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH(CH₃)₂ y -N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃.

Por el término "ariloxi", tal como se utiliza en la presente, se entiende -Oarilo, en el que el arilo es
10 fenilo, naftilo, 3,4-metilenodioxifenilo, piridilo o bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, trifluorometilo, aciloxi, amino, N-acilamino, hidroxilo, -(CH₂)_gC(O)OR²⁵, -S(O)_nR²⁵,
15 nitro, ciano, halógeno y -OH protegido, en el que g es 0-6, R²⁵ es hidrógeno o alquilo y n es 0-2. Los ejemplos de sustituyentes de ariloxi, tal como se utilizan en la presente, incluyen: fenoxi, 4-fluorofeniloxi y bifeniloxi.

Por el término "heteroátomo", tal como se utiliza en
20 la presente, se entiende oxígeno, nitrógeno o azufre.

Por el término "halógeno", tal como se usa en la presente, se entiende un sustituyente seleccionado entre bromuro, yoduro, cloruro y fluoruro.

Por el término "alquilo" y sus derivados y en todas
25 las cadenas de carbono, tal como se usan en la presente, incluyendo cadenas de alquilo definidas por los términos "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m" y similares, se entiende una cadena de hidrocarburo saturada o insaturada, ramificada o lineal y, a menos que se defina lo contrario, la cadena de carbono
30 contendrá entre 1 y 12 átomos de carbono. Los ejemplos de sustituyentes de alquilo sustituido y alquilo, tal como se utilizan en la presente, incluyen: -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂-CF₃, -C≡C-C(CH₃)₃, -C≡C-CH₂-OH, ciclopropilmetilo, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-
35 NH₂, -C≡C-C₆H₅, -C≡C-C(CH₃)₂-OH, -CH₂-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-

223

CH(OH)-CH₂-OH, piperidinilmetilo, metoxifeniletilo, -
C(CH₃)₃, -(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -
CH=CH₂ y -C≡C-CH₃.

Por el término "tratar" y sus derivados, tal como se
5 utilizan en la presente, se entiende terapia profiláctica y
terapéutica.

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin
limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en
esta memoria, se incorporan a la presente por referencia
10 como si se expusieran en su totalidad.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad
eficaz" y sus derivados significa que, por ejemplo, un
investigador o médico está tratando de obtener la cantidad
de un fármaco o agente farmacéutico que producirá la
15 respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal
o ser humano. A su vez, la expresión "cantidad
terapéuticamente eficaz" y sus derivados significa
cualquier cantidad que, comparada con un sujeto
correspondiente que no haya recibido dicha cantidad,
20 produce como consecuencia un tratamiento mejorado, cura,
prevención o alivio de una enfermedad, trastorno o efecto
colateral, o una disminución en la proporción de avance de
una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye
dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la
25 función fisiológica normal.

Los compuestos de la Fórmula (I) se incluyen en las
composiciones farmacéuticas de la invención y se utilizan
en los métodos de la invención. Cuando esté presente un
grupo -COOH u -OH, se podrán emplear ésteres
30 farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, metilo, etilo,
pivaloiloximetilo y similares para -COOH y acetato maleato
y similares para -OH y aquellos ésteres conocidos en la
técnica para modificar las características de solubilidad o
hidrólisis, para uso como formulaciones de liberación
35 prolongada o de profármacos.

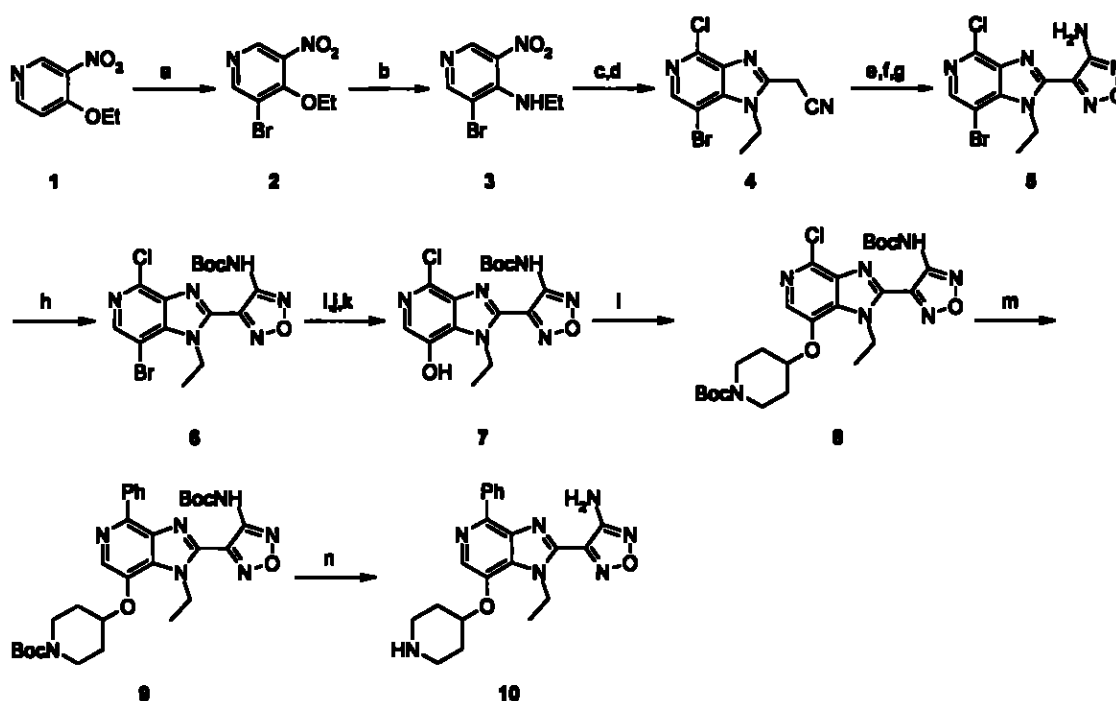
97H

Los compuestos nuevos de las Fórmulas I, II, III y IV se preparan como se muestra en los Esquemas 1 a 13 a continuación o mediante métodos análogos, en los que los sustituyentes de "Het" y "R" son tal como se define en las

5 Fórmulas I, II, III y IV respectivamente y siempre que los sustituyentes de "Het" y "R" no incluyan ninguno de los sustituyentes que tornan ineficaces los procedimientos de los Esquemas 1 a 13. Todos los materiales de inicio se comercializan o pueden ser elaborados fácilmente por

10 personas con experiencia en la técnica a partir de materiales de inicio existentes en plaza.

928

Esquema 1

- (a) Br_2 , NaOAc ; (b) Et_2NH , EtOH ; (c) SnCl_2 , HCl ; (d) cianoacetato de etilo, 190°C ; (e) NaNO_2 , HCl ; (f) NH_2OH ; (g) Et_3N , dioxano; (h) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, piridina; (i) $n\text{-BuLi}$, THF; (j) $\text{B}(\text{OMe})_3$; (k) H_2O_2 , NaOH ; (l) 1,1-dimetiletil 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato, DEAD, PPh_3 unido a polímero, CH_2Cl_2 ; (m) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$, EtOH/tolueno ; (n) TFA, CH_2Cl_2 .

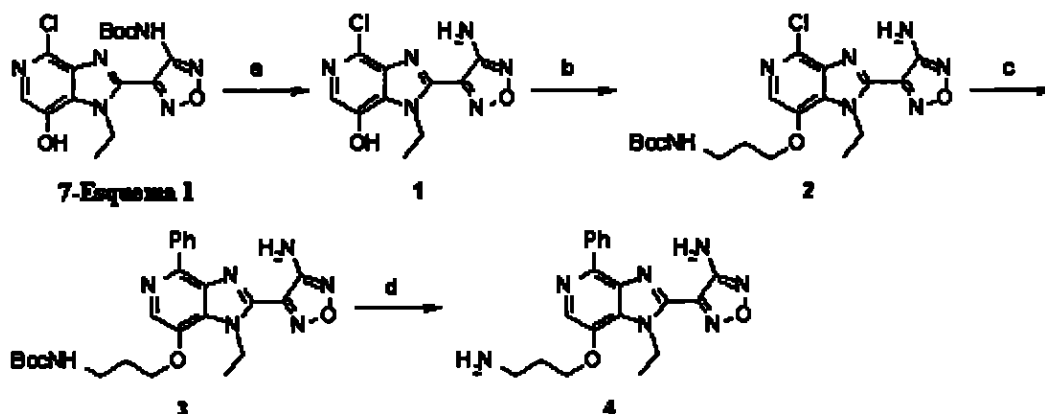
Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar en un modo análogo a aquellos que se muestran en el Esquema 1. La brominación de 3-nitro-4-etoxi piridina (1-Esquema 1) utilizando bromo tamponado en acetato de sodio produce 3-bromo-4-(etiloxi)-5-nitropiridina (2-Esquema 1). Existen otros métodos alternativos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica para llevar a cabo esta transformación. Se puede hallar una compilación de estos métodos en textos de síntesis orgánica estándar, tales como Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, N.Y.(1989). El grupo etoxi se reemplaza luego por una amina

776

primaria tal como etilamina en un disolvente polar, tal como etanol, para producir compuestos tales como 3-Esquema 1. En el caso de aminas líquidas, la reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente. La reducción del grupo nitro con introducción concomitante del grupo cloro se logra utilizando cloruro de estaño (II) de acuerdo con el método descrito por Kelley et al. *J. Med. Chem.* 1995, 38(20), 4131-34. La correspondiente diaminopiridina de 5-bromo-2-cloro se condensa con un ácido o éster apropiado, tal como cianoacetato de etilo. El calentamiento continuo efectúa una reacción de ciclodeshidratación para producir imidazopiridinas, tal como en el 4-Esquema 1. La reacción con NaNO_2 en HCl concentrado con posterior reacción con hidroxilamina produce una bis-oxima que se ciclodeshidrata en presencia de una base apropiada, como trietilamina, para producir un aminofurazano como en 5-Esquema 1. El grupo amino se protege sometiendo a reacción con di-*t*-butildicarbonato para producir el *t*-butilocarbamato correspondiente, 6-Esquema 1. Hay muchos grupos protectores diferentes disponibles para la persona con experiencia en la técnica y se pueden usar en la presente, siempre y cuando no interfieran con los procedimientos aquí mencionados. El grupo hidroxilo se introduce generando un anión de arilo por intercambio de halógeno-metal, utilizando una base adecuada, tal como *n*-butil-litio, sometiendo a reacción el anión con un electrófilo de boro apropiado, tal como trimetilborato y oxidando el arilborato resultante con un agente oxidante apropiado, tal como peróxido de hidrógeno en una base acuosa para producir imidazopiridinoles, como en 7-Esquema 1. La eterificación del imidazopiridinol se lleva a cabo con un alcohol apropiado tal como 1,1-dimetiletil 4 hidroxí-1 piperidincarboxilato, utilizando los métodos descritos por Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 para producir

éteres como en 8-Esquema 1. La reacción posterior con un ácido arilbórico tal como ácido fenilbórico en presencia de un catalizador, preferentemente tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base tal como trietilamina o carbonato de sodio en una mezcla de disolvente adecuada tal como tolueno y etanol, produce el compuesto de arilo correspondiente, como en 9-Esquema 1. La eliminación de los grupos protectores se logra utilizando un ácido prótico o de Lewis, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar tal como cloruro de metileno, produciendo los compuestos de la Fórmula (I) como en 10-Esquema 1.

Esquema 2

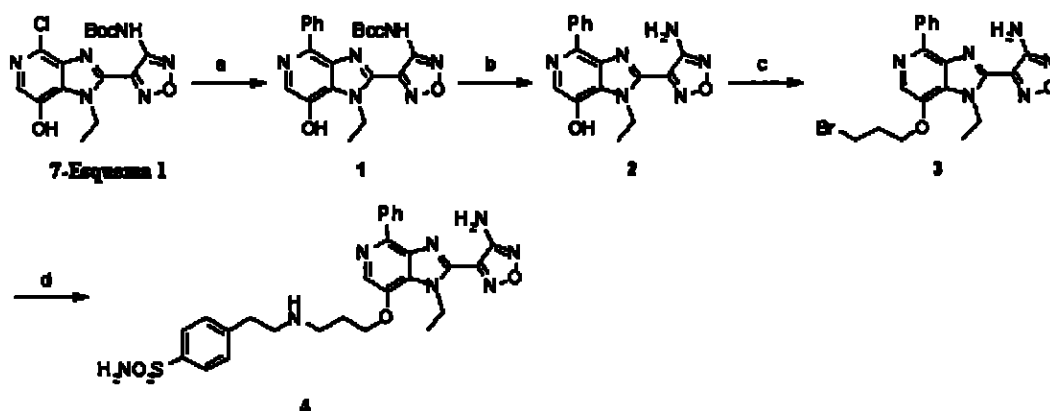


(a) TFA, CH₂Cl₂; (b) 1,1-dimetiletil (3-bromopropil)carbamato, Cs₂CO₃, DMF; (c) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, 2N Na₂CO₃, dioxano; (d) TFA, CH₂Cl₂.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar comenzando con un intermedio tal como en 7-Esquema 1. La eliminación de los grupos protectores, utilizando un ácido de Lewis o prótico tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar, como cloruro de metileno, produce un imidazopiridinol tal como en 1-Esquema 2. El -OH fenólico se desprotona utilizando una base suave, tal como Cs₂CO₃ y luego se alquila con un electrófilo apropiado tal como 1,1-dimetiletil (3-bromopropil)carbamato en un disolvente polar tal como DMF para producir el éter

correspondiente como en 2-Esquema 2. La reacción subsiguiente con un ácido arilbórico, tal como ácido fenilbórico en presencia de un catalizador, preferentemente tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base tal como trietilamina o carbonato de sodio en un disolvente adecuado, como dioxano, produce el compuesto de arilo correspondiente, tal como en 3-Esquema 2. La eliminación de los grupos protectores se logra utilizando un ácido de Lewis o aprótico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar, tal como cloruro de metileno, produciendo los compuestos de la Fórmula (I) tal como en 4-Esquema 2.

Esquema 3



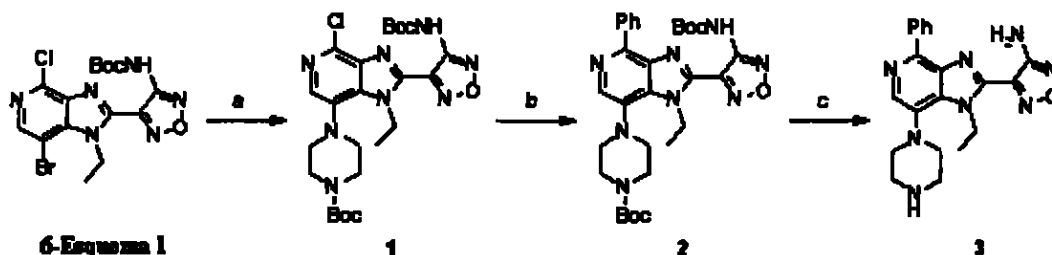
(a) PhB(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 , dioxano; (b) TFA, CH_2Cl_2 ; (c) dibromopropano, Cs_2CO_3 , DMF; (d) 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida, DMSO, 95 °C.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un intermedio como en 7-Esquema 1. La reacción con ácido arilbórico, como ácido fenilbórico en presencia de un catalizador, preferentemente tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base tal como trietilamina o carbonato de sodio en un disolvente adecuado, como dioxano, produce el compuesto de arilo correspondiente, tal como en 1-Esquema 3. La eliminación de los grupos protectores utilizando un ácido de Lewis o aprótico, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar, como cloruro de metileno, produce un

279

imidazopiridinol tal como en 2-Esquema 3. El -OH fenólico se desprotona utilizando una base débil, tal como Cs_2CO_3 y luego se alquiliza con un electrófilo apropiado, como dibromopropano en un disolvente polar tal como DMF para producir el éter correspondiente como en 3-Esquema 3. El calentamiento con un nucleófilo apropiado, como 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida en disolvente polar, tal como sulfóxido de dimetilo produce los compuestos de la Fórmula (I), como en 4-Esquema 3.

10

Esquema 4

(a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, "xantphos", 1,1-dimetiletilo 1-piperazincarboxilato; (b) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 , tolueno/EtOH; (c) TFA, CH_2Cl_2 .

15

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio de 6-Esquema 1. La reacción con una amina tal como 1,1-dimetiletil 1-piperazincarboxilato en presencia de un catalizador, preferentemente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, siguiendo el método de Buchwald et al. *J. Org. Chem.* 2003, 68(25), 9563-73 produce el compuesto correspondiente tal como en 1-Esquema 4. La reacción con un ácido arilbórico, como ácido fenilbórico en presencia de un catalizador, preferentemente tetrakis(trifenilfosfino) paladio y una base tal como trietilamina o carbonato de sodio en una mezcla de disolvente, tal como tolueno y EtOH, produce el compuesto de arilo correspondiente como en 2-Esquema 4. La eliminación de los grupos protectores se logra utilizando un ácido prótico o de Lewis, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar como cloruro de

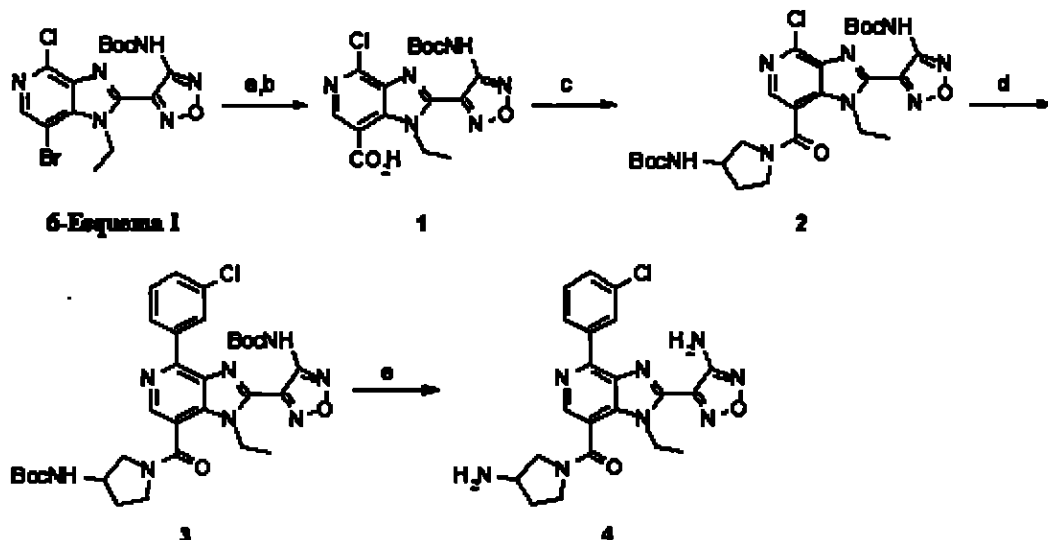
20

25

30

metileno, produciendo los compuestos de la Fórmula (I) como en 3-Esquema 4.

Esquema 5



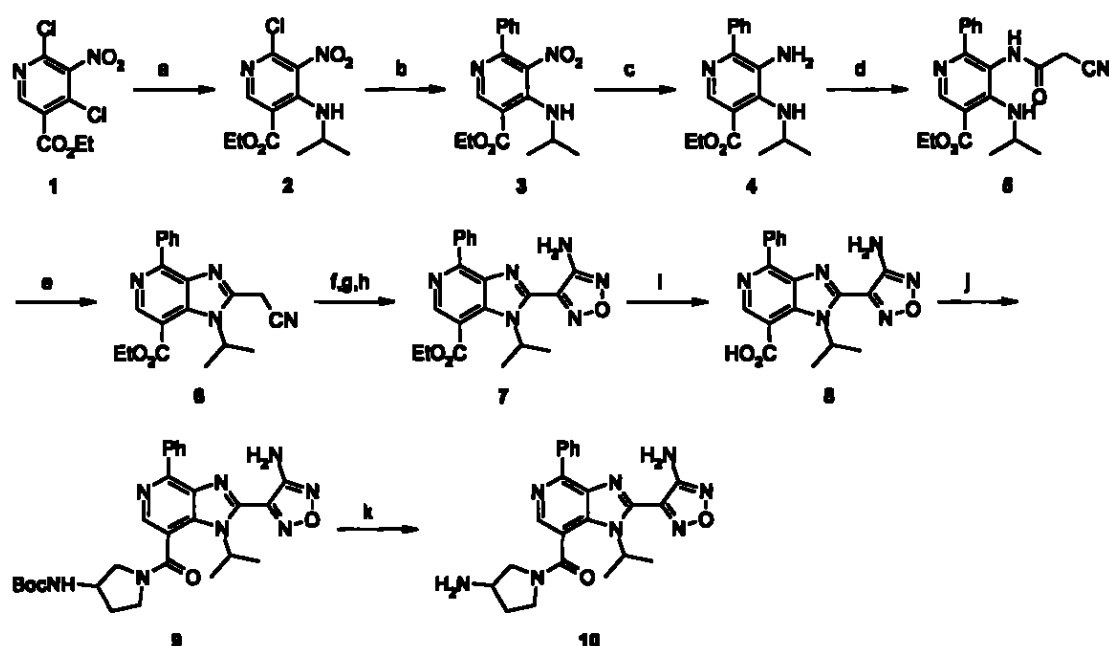
- 5 (a) $n\text{-BuLi}$, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) CO_2 ; (c) 1,1-dimetiletil 3-pirrolidinilcarbamato, EDCI, HOAt, NMM; (d) ácido (3-clorofenil)bórico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2N Na_2CO_3 ; tolueno; (e) TFA, CH_2Cl_2 .

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio de 6-Esquema 1. El intercambio selectivo de metal-halógeno del bromo, usando una base adecuada como $n\text{-BuLi}$ en un disolvente adecuado, como THF a bajas temperaturas genera el anión de arilo que se enfría repentinamente con CO_2 para producir el ácido carboxílico correspondiente, tal como en 1-Esquema 5. El ácido se activa con un reactivo adecuado tal como EDCI en presencia de una base tal como N-metilmorfolina y se condensa con una amina adecuada, tal como 1,1-dimetiletil 3-pirrolidinilcarbamato para producir la amida correspondiente como en 3-Esquema 5. Existen otros métodos alternativos conocidos por aquellos experimentados en la técnica para llevar a cabo esta transformación. Se puede hallar una compilación de estos métodos en textos de síntesis orgánica estándar, tales como Larock,

281

"Comprehensive Organic Transformations", VCH, N.Y.(1989).
La reacción con un ácido arilbórico, tal como ácido (3-
clorofenil)bórico en presencia de un catalizador,
preferentemente tetrakistrifenilfosfino paladio y una base
5 tal como trietilamina o carbonato de sodio en un disolvente
adecuado como tolueno, produce los compuestos tales como 3-
Esquema 5. La eliminación de los grupos protectores se
logra usando un ácido de Lewis o prótico, tal como ácido
trifluoroacético en un disolvente polar, como cloruro de
10 metileno, produciendo los compuestos de la Fórmula (I), 4-
Esquema 5.

282

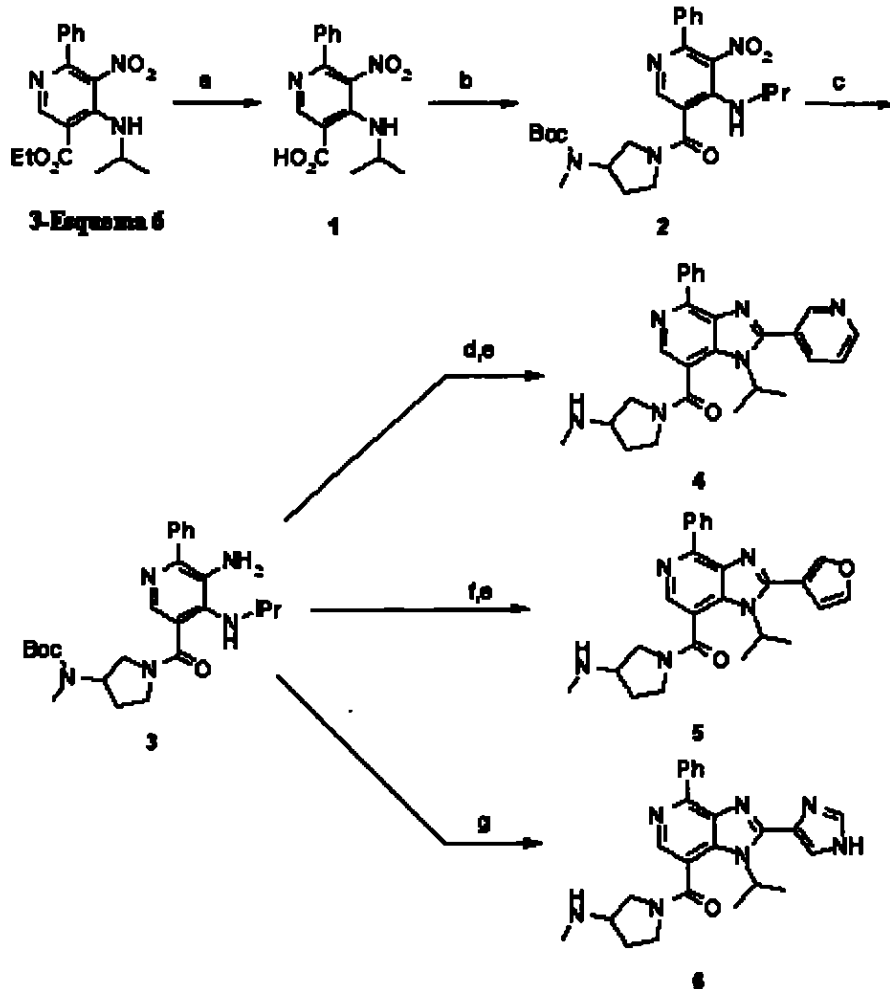
Esquema 6

(a) *i*-PrNH₂; (b) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, tolueno;
 (c) H₂, 10% Pd/C, 1 atm, EtOH; (d) ácido cianoacético,
 5 EDCI, DMF; (e) AcOH, reflujo; (f) NaNO₂, HCl; (g) NH₂OH;
 (h) Et₃N, dioxano; (i) 6N NaOH, MeOH; (j) 1,1-dimetiletil
 3-pirrolidinilcarbamato, EDCI, HOAt, NMM, DMF; (k) TFA,
 CH₂Cl₂.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se
 10 pueden preparar en un modo análogo a aquel del Esquema 6.
 Se somete a reacción 4,6-dicloro-5-nitro-3-
 piridincarboxilato de etilo, preparado de acuerdo con
 Sanchez et al. *J.Heterocycl.Chem.* 1993, 30(4), 855-860, con
 una amina primaria apropiada tal como isopropilamina, para
 15 producir una amina secundaria, como en 2-Esquema 6. La
 reacción con ácido arilbórico, tal como ácido fenilbórico
 en presencia de un catalizador, preferentemente
 tetrakis(trifenilfosfina) paladio y una base tal como
 trietilamina o carbonato de sodio en un disolvente
 20 adecuado, como tolueno, produce el compuesto de arilo
 correspondiente como en 3-Esquema 6. El grupo nitro se
 reduce utilizando hidrógeno gaseoso a una presión adecuada

tal como 1 atmósfera en presencia de un catalizador adecuado, como Pd al 10% sobre carbono en un disolvente adecuado tal como EtOH, para producir la diaminopiridina correspondiente como en 4-Esquema 6. Existen otros métodos
5 alternativos, conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, para llevar a cabo esta transformación. Se puede hallar una compilación de estos métodos en textos de síntesis orgánica estándar, tales como Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, N.Y.(1989).
10 La piridildiamina se condensa con ácido cianoacético que ha sido activado por un reactivo adecuado, tal como EDCI en un disolvente polar, como DMF. El calentamiento de la amida resultante, tal como en 5-Esquema 6, en un disolvente ácido, como ácido acético, efectúa una reacción de
15 ciclodeshidratación para producir la imidazopiridina correspondiente, como en 6-Esquema 6. La reacción con NaNO_2 en HCl concentrado, con posterior reacción con hidroxilamina, produce una bis-oxima que se ciclodeshidrata en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina,
20 para producir un aminofurazano, como 7-Esquema 6. La saponificación del éster, usando una base tal como 6N NaOH en un disolvente polar adecuado, tal como MeOH, produce el ácido correspondiente, como 8-Esquema 6. El ácido es activado por reactivos adecuados tales como EDCI y HOAT en
25 presencia de una base adecuada, tal como N-metilmorfolina, en un disolvente polar tal como DMF y se condensa con una amina apropiada, como 1,1-dimetiletil 3-pirrolidinilcarbamato para producir la amida correspondiente, como en 9-Esquema 6. Los grupos
30 protectores se eliminan utilizando un ácido prótico o de Lewis, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar, como cloruro de metileno, para producir compuestos de la Fórmula (I), como en 10-Esquema 6.

Esquema 7

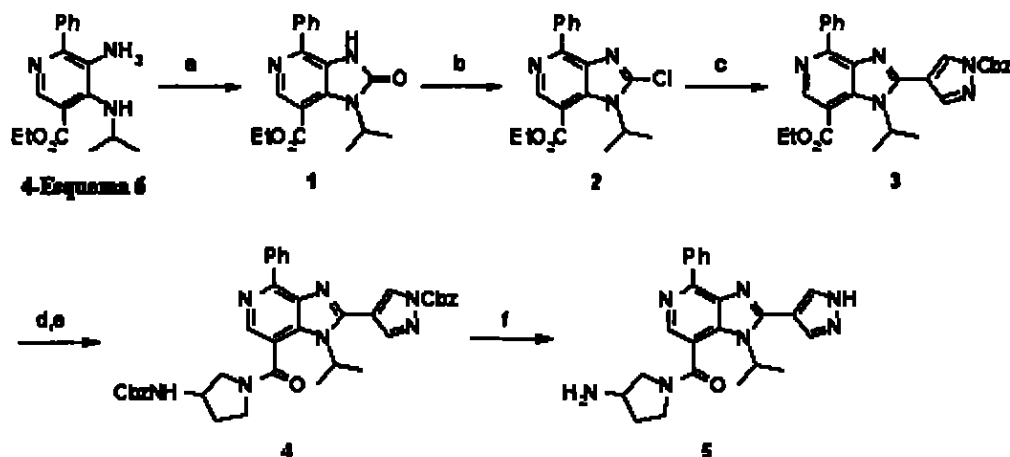


(a) 6N NaOH, EtOH; (b) 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato, EDC, HOAT, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) H₂, 10% PD/C, MeOH; (d) cloruro de nicotinoilo, Et₃N, CH₂Cl₂; (e) TFA; (f) ácido furancarboxílico, EDC, HOAT, DMF; (g) 1H-imidazol-4-carbaldehído, EtOH/Tolueno, reflujo.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar comenzando con el intermedio de 3-Esquema 6. La saponificación del éster, usando una base tal como 6N NaOH en un disolvente polar adecuado, como EtOH, produce el ácido correspondiente tal como en 1-Esquema 7. El ácido es activado por reactivos adecuados, tales como EDC y HOAT en presencia de una base adecuada, como Et₃N en un disolvente polar, como CH₂Cl₂ y se condensa con una amina apropiada

como 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato para producir la amida correspondiente, como en 2-Esquema 7. El grupo nitro se reduce utilizando hidrógeno gaseoso a una presión adecuada, como por ejemplo, 1 atmósfera en presencia de un catalizador adecuado como Pd al 10% sobre carbono en un disolvente adecuado, tal como MeOH para producir la diaminopiridina correspondiente como en 3-Esquema 7. La piridildiamina se condensa con un cloruro de ácido adecuado, tal como cloruro de nicotinoilo en presencia de una base adecuada, como Et₃N en un disolvente adecuado, como CH₂Cl₂. La amida resultante se calienta en presencia de un ácido prótico o de Lewis, tal como TFA, para efectuar una ciclodeshidratación con eliminación concomitante de los grupos protectores, para producir los compuestos de la Fórmula (I), como en 4-Esquema 7. Alternativamente, se condensa una diaminopiridina adecuada, como en 3-Esquema 7 con un ácido adecuado, tal como ácido furancarboxílico que ha sido activado por reactivos adecuados, como EDC y HOAT en un disolvente polar, tal como DMF. La amida resultante se calienta en presencia de un ácido prótico o de Lewis, como TFA para efectuar una ciclodeshidratación, a fin de producir los compuestos de la Fórmula (I), como en 5-Esquema 7. Alternativamente, la piridildiamina se calienta con un aldeído adecuado, como 1H-imidazol-4-carbaldehído en un sistema disolvente adecuado, tal como EtOH/tolueno, para producir los compuestos de la Fórmula (I), como en 6-Esquema 7.

Esquema 8



- (a) trifosgeno, tolueno; (b) POCl_3 , HCl ; (c) 4-(trimetilestannanil)-1H-pirazol-1-carboxilato de fenilmetilo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, reflujo; (d) 6N NaOH , EtOH; (e) 3-pirrolidinilcarbamato de fenilmetilo, EDC, HOAT, Et_3N , DMF; (f) H_2 , 10% Pd/C , EtOH

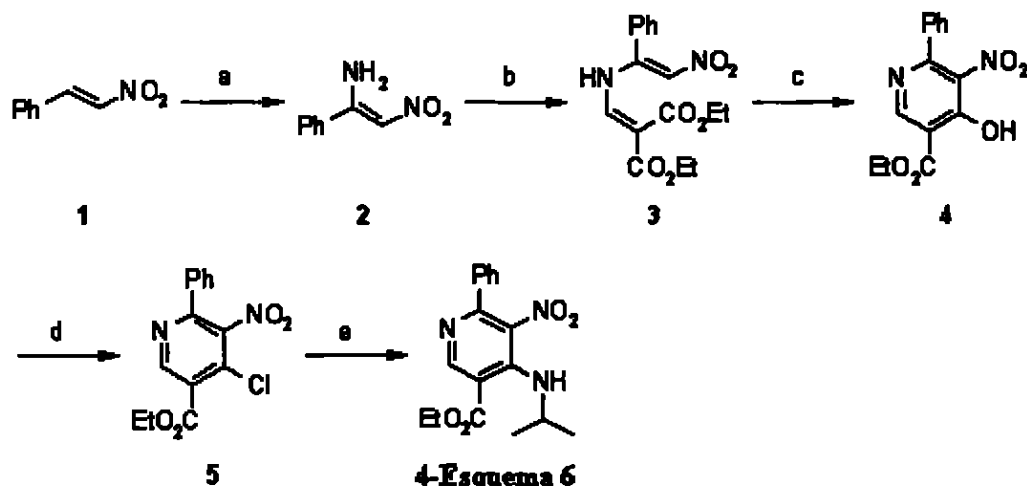
Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio de 4-Esquema 6. La imidazopiridinona, tal como en 1-Esquema 8, se puede preparar condensando una diaminopiridina tal como en 4-Esquema 6, con un reactivo adecuado, tal como un trifosgeno. El tratamiento con un reactivo de halogenación, tal como POCl_3 , produce la correspondiente haloimidazopiridina, como en 2-Esquema 8. La reacción con ácido arilbórico o arilestanno, tal como 4-(trimetilestannanil)-1H-pirazol-1-carboxilato de fenilmetilo en presencia de un catalizador, preferentemente tetrakis(trifenilfosfina)paladio en un disolvente adecuado, como THF, produce el compuesto de arilo correspondiente, tal como en 3-Esquema 8. La saponificación del éster, usando una base como 6N NaOH en un disolvente polar adecuado, como EtOH, produce el ácido correspondiente. El ácido es activado por reactivos adecuados tales como EDC y HOAT en presencia de una base adecuada, tal como Et_3N en un disolvente polar, como DMF y se condensa con una amina apropiada, tal como 3-pirrolidinilcarbamato de fenilmetilo para producir la amida

98X

correspondiente, como 4-Esquema 8. Los grupos protectores se eliminan bajo condiciones de hidrogenólisis, utilizando un catalizador tal como Pd/C al 10% en un disolvente adecuado, tal como EtOH para producir los compuestos de la

5 Fórmula (I), como en 5-Esquema 8.

Esquema 9



(a) metoxilamina, Et_3N , t-butóxido de potasio; (b)

10 [(etiloxi)metilideno]propanodioato de dietilo; (c) difeniléter, calor; (d) POCl_3 ; (e) $i\text{PrNH}_2$.

Alternativamente, se puede preparar un intermedio como en 4-Esquema 6, en un modo análogo a aquellos que se muestran en el Esquema 9. Una nitro-enamina adecuada, tal

15 como en 2-Esquema 9, se prepara condensando un nitroalqueno adecuado, como en 1-Esquema 9, con metoxilamina en presencia de una base adecuada, como t-butóxido de potasio y Et_3N . Una adición 1,4 a

20 [(etiloxi)metilideno]propanodioato de dietilo produce la enamina correspondiente, como en 3-Esquema 9. El calentamiento en un disolvente adecuado, tal como éter de difenilo, produce una piridina sustituida, tal como en 4-Esquema 9. El tratamiento con un agente de cloración, tal como POCl_3 , produce el cloruro de piridilo correspondiente

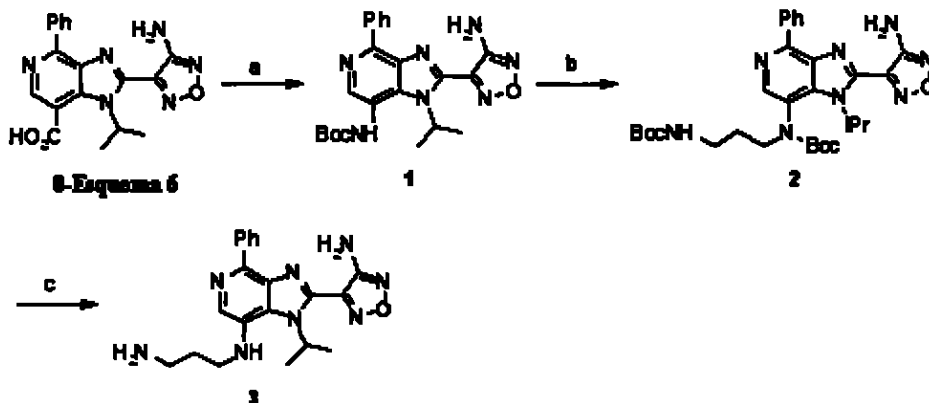
25 como en 5-Esquema 9. El tratamiento con una amina primaria

286

apropiada, como i-propilamina, produce un intermedio tal como en 4-Esquema 6, que se puede usar para preparar los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 10

5

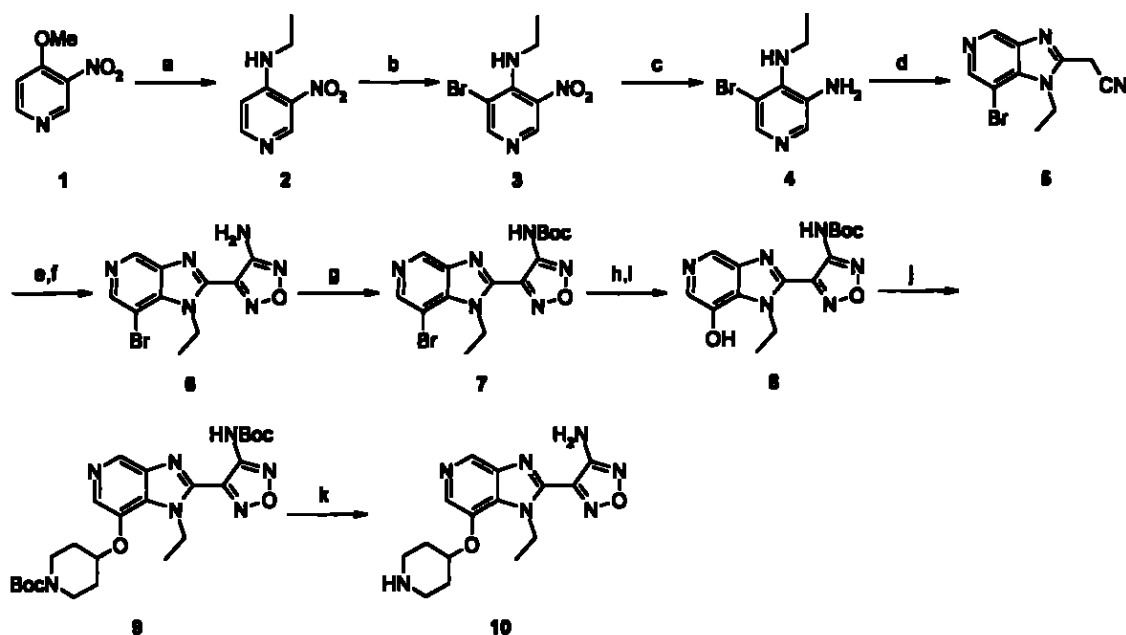


(a) DPPA, Et_3N , tBuOH ; (b) 1,1-(3-bromopropil)carbamato de dimetiletilo, Cs_2CO_3 , DMF; (c) TFA, CH_2Cl_2 .

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio de 8-Esquema 6. El tratamiento del ácido con azida de difenilfosforilo en un disolvente adecuado, tal como t-butanol, efectúa una redistribución de Curtius para producir una amina protegida, tal como en 1-Esquema 10. Existen otros métodos alternativos, conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, para llevar a cabo esta transformación. En los textos de síntesis orgánica estándar, Hassner y Stumer, "Organic Syntheses Based On Name Reactions and Unnamed Reactions", Pergamon, N.Y. (1994), se puede hallar una compilación de estos métodos. La desprotonación con una base débil, tal como Cs_2CO_3 en un disolvente adecuado tal como DMF, con posterior alquilación con un haluro de alquilo adecuado, como 1,1-dimetiletil (3-bromopropil)carbamato produce la amina protegida correspondiente, como en 2-Esquema 10. Los grupos

protectores se eliminan usando un ácido prótico o de Lewis, como ácido trifluoroacético en un disolvente polar, como ser cloruro de metileno, para producir los compuestos de la Fórmula (I), como en 3-Esquema 10.

5 Esquema 11



- (a) EtNH₂; (b) Br₂, NaOAc, AcOH; (c) Fe en polvo, AcOH; (d) cianoacetato de etilo, 190 °C; (e) NaNO₂; (f) NH₂OH; (g) di-*t*-butildicarbonato, DMAP, piridina; (h) i - *n*-BuLi, ii - B(OMe)₃; (i) H₂O₂, NaOH; (j) 1,1-dimetiletil 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato, Ph₃P unido a polímero, DEAD, CH₂Cl₂; (k) TFA, CH₂Cl₂.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar en un modo análogo a aquel que se muestra en el Esquema 11. Una piridina adecuadamente sustituida, tal como en 1-Esquema 11, se somete a reacción con una amina primaria adecuada, como etilamina, para producir la aminopiridina correspondiente, como en 2-Esquema 11. La brominación de la aminopiridina, usando bromo tamponado en acetato de sodio produce la bromopiridina correspondiente, como en 3-Esquema 11. La reducción del grupo nitro se puede

920

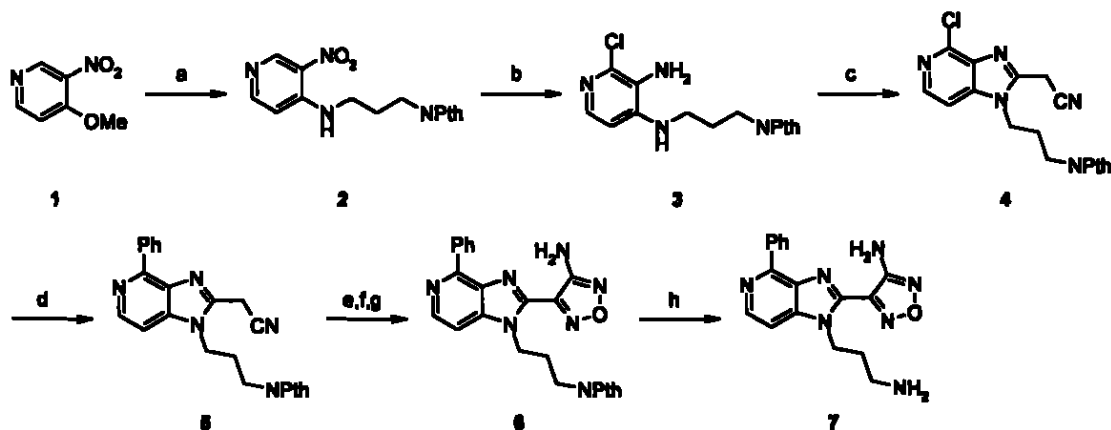
lograr utilizando hierro en polvo en ácido acético para producir la diaminopiridina correspondiente, tal como en 4-Esquema 11. Existen otros métodos alternativos, conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, para llevar a cabo las dos transformaciones anteriores. Se puede hallar una compilación de estos métodos en textos de síntesis orgánica estándar, tales como Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, N.Y.(1989). La condensación con cianoacetato de etilo, con posterior ciclodeshidratación con calentamiento continuo produce la correspondiente imidazopiridina, tal como en 5-Esquema 11. La reacción con NaNO_2 en HCl concentrado, con posterior reacción con hidroxilamina, produce una bis-oxima que se ciclodeshidrata con calentamiento continuo para producir un aminofurazano, tal como en 6-Esquema 11. El grupo amino se protege sometiendo a reacción con di-*t*-butildicarbonato para producir el *t*-butilcarbamato correspondiente, 7-Esquema 11. Hay muchos grupos protectores diferentes disponibles para aquellos con experiencia en el campo técnico y se pueden usar aquí, siempre y cuando no interfieran con los procedimientos de la presente. El grupo hidroxilo se introduce generando un anión de arilo por intercambio de halógeno-metal, utilizando una base adecuada tal como *n*-butil-litio, sometiendo a reacción el anión con un electrófilo de boro apropiado, tal como trimetilborato y oxidando el boronato de arilo resultante con un agente oxidante apropiado, como peróxido de hidrógeno en una base acuosa para producir imidazopiridinoles, como en 8-Esquema 11. La eterificación del imidazopiridínol se lleva a cabo con un alcohol apropiado, como 1,1-dimetiletil 4-hidroxi-1-piperidincaboxilato, utilizando los métodos descritos por Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 para producir los éteres como en 9-Esquema 11. La eliminación de los grupos protectores se logra usando un ácido de Lewis o prótico, tal como ácido

221

trifluoroacético en un disolvente polar, como cloruro de metileno, produciendo compuestos de la Fórmula (I) como en 10-Esquema 11.

Esquema 12

5



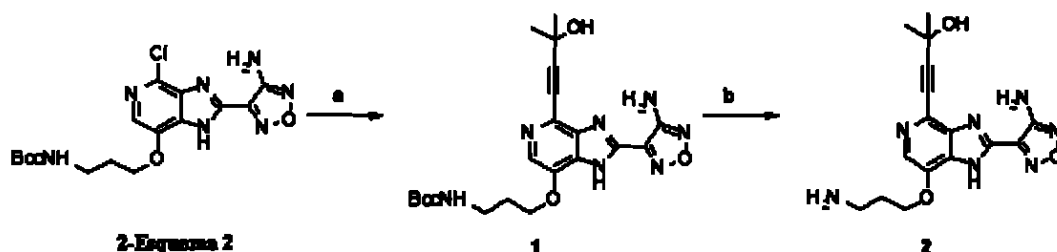
(a) 1-amino-3-ftalimidopropano, Et₃N, EtOH; (b) SnCl₂, HCl; (c) cianoacetato de etilo; (d) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, 2N Na₂CO₃, tolueno; (e) NaNO₂, HCl; (f) NH₂OH; (g) Et₃N, dioxano; (h) hidrazina, THF.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar en un modo análogo a aquellos que se muestran en el Esquema 12. Una piridina adecuadamente sustituida tal como en 1-Esquema 12 se somete a reacción con una amina primaria, como 1-amino-3-ftalimidopropano para producir la aminopiridina correspondiente como en 2-Esquema 11. La reducción del grupo nitro con introducción concomitante del grupo cloro se logra usando cloruro de estaño (II). La condensación con cianoacetato de etilo, seguida de ciclodeshidratación con calentamiento continuo, produce la imidazopiridina correspondiente, como en 4-Esquema 12. La reacción con un ácido arilbórico, como ácido fenilbórico en presencia de un catalizador, preferentemente tetrakis(trifenilfosfino) paladio y una base tal como trietilamina o carbonato de sodio en un disolvente adecuado, produce el compuesto de arilo correspondiente, como en 5-Esquema 12. La reacción con NaNO₂ en HCl

2d2

concentrado, con posterior reacción con hidroxilamina, produce una bis-oxima que se ciclodeshidrata con calentamiento continuo para producir un aminofurazano, tal como en 6-Esquema 12. La eliminación del grupo protector se logra utilizando hidrazina en un disolvente adecuado, como THF, produciendo los compuestos de la Fórmula (I) como en 7-Esquema 12.

Esquema 13



10

(a) 2-metil-3-butin-2-ol, Pd(PPh₃)₄, iPr₂NH, dioxano, 100 °C; (b) 30% TFA/CH₂Cl₂.

Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar en un modo análogo a aquel que se muestra en el Esquema 13. El tratamiento de un haluro de arilo apropiado, tal como en 2-Esquema 2 con un catalizador apropiado tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio y un alquino terminal en presencia de una base adecuada tal como di-isopropilamina en un disolvente apropiado, como dioxano, produce el alquino de arilo tal como en 1-Esquema 13. La eliminación de los grupos protectores se logra utilizando un ácido de Lewis o prótico, como ácido trifluoroacético en un disolvente polar, como cloruro de metileno, que produce los compuestos de la Fórmula (I) como en 2-Esquema 13.

En la preparación de los compuestos de la Fórmula (II) de la presente invención se preparan los siguientes intermedios nuevos.

4-(7-Bromo-4-cloro-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina, un intermedio que se puede

993

preparar tal como se describe en el Ejemplo 18 (e).

Ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico, un intermedio que se puede preparar tal como se describe en el
5 Ejemplo 98 (g).

En la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se preparan los siguientes intermedios nuevos.

4-Cloro-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo,
10 un intermedio que se puede preparar tal como se describe en el Ejemplo 98 (d).

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (I) y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente
15 aceptables, que comprende convertir 4-cloro-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo a un compuesto de la Fórmula (I) y a partir de allí opcionalmente preparar su sal, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable.

20 La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (II) y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables, que comprende convertir 4-(7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina
25 a un compuesto de la Fórmula (II) y a partir de allí opcionalmente preparar su sal, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (II) y/o sus
30 sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables, que comprende convertir ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico a un compuesto de la Fórmula (II) y a partir de allí opcionalmente preparar su sal, hidrato, solvato o
35 profármaco farmacéuticamente aceptable.

Por el término "administrar conjuntamente" y sus derivados, tal como se utiliza en la presente, se entiende ya sea la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial de un compuesto inhibidor de AKT, tal como se describe en la presente, y otro ingrediente o ingredientes activos, conocidos como útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo tratamiento de quimioterapia y radiación, o como útiles en el tratamiento de artritis. La expresión otro ingrediente o ingredientes activos, tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se conoce o demuestra propiedades ventajosas al administrarse a un paciente en necesidad de un tratamiento para cáncer o artritis. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran entre sí con una proximidad de tiempo. Además, no es relevante si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, p. ej., un compuesto se puede administrar tópicamente y el otro compuesto se puede administrar oralmente.

Típicamente, en la presente invención, cualquier agente anti-neoplásico que posee actividad frente a un tumor susceptible que está siendo tratado se puede administrar conjuntamente en el tratamiento de cáncer. Los ejemplos de dichos agentes se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice f Oncology de V.T. Devita and S. Hellman (editores), 6^{ta} edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona experimentada en la técnica podrá discernir las combinaciones de agentes que serían útiles, en base a las características particulares de los fármacos y del cáncer implicado. Los agentes anti-neoplásicos útiles en la presente incluyen, aunque sin limitarse a ello, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y vinca alcaloides; complejos de coordinación de platino; agentes

725

alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triacenos; agentes antibióticos, tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa
5 II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como purina y análogos de pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de vía de transducción de señal inhibidores de angiogénesis
10 de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización de ciclo celular.

Los agentes quimioterapéuticos son ejemplos de otro ingrediente o ingredientes activos para uso en combinación
15 o administración conjunta con los compuestos inhibidores de AKT de la presente invención.

Los agentes anti-microtubulares o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase de mitosis o M del
20 ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, sin limitarse a ello, diterpenoides y vinca alcaloides.

Los diterpenoides, que derivan de fuentes naturales, son agentes anti-cáncer específicos de fase que actúan en
25 las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β -tubulina de los microtúbulos, uniéndose con esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece entonces inhibirse con la mitosis que está siendo impedida y tiene lugar la muerte celular. Los
30 ejemplos de diterpenoides incluyen, aunque sin limitarse a ello, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de

296

diterpeno natural aislado del árbol tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y se comercializa en disolución inyectable con la marca TAXOL®. Es miembro de la familia taxano de terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971), quienes caracterizaron su estructura a través de métodos químicos y cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad de paclitaxel de unirse a la tubulina, inhibiendo de este modo el crecimiento celular del cáncer. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y actividad anticáncer de algunos derivados de paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra un potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y paludismo. El tratamiento de pacientes con paclitaxel tiene como consecuencia la supresión de la médula ósea (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la

duración de la dosis más allá de un umbral de concentración (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

El docetaxel, (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserina, N-
5 terc-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-
1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-
benzoato, trihidrato; se comercializa en disolución
inyectable con la marca TAXOTERE®. El docetaxel se indica
para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un
10 derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado
utilizando un precursor natural, 10-deacetil-baccatin III,
extraído de la espiga del árbol tejo europeo. La toxicidad
que limita la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los vinca alcaloides son agentes antineoplásicos
15 específicos de fase derivados de la planta vincapervinca.
Los vinca alcaloides actúan en la fase M (mitosis) del
ciclo celular, uniéndose específicamente a la tubulina. En
consecuencia, la molécula que se une a la tubulina no puede
polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se
20 impide en metafase con posterior muerte celular. Los
ejemplos de vinca alcaloides incluyen, aunque sin limitarse
a ello, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

El sulfato de vincaleucoblastina y vinblastina se
comercializa en disolución inyectable con la marca
25 VELBAN®. Si bien tiene una posible indicación como terapia
de segunda línea de distintos tumores sólidos, se indica
principalmente en el tratamiento de cáncer de testículos y
distintos linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin y
linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es
30 el efecto colateral limitativo de la dosis de vinblastina.

La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato
se comercializan en disolución inyectable con la marca
ONCOVIN®. La vincristina se indica para el tratamiento de
leucemias agudas y también se ha descubierto útil en los

998

regímenes de tratamiento de linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y efectos neurológicos son los efectos colaterales más comunes de la vincristina y, en un grado menor, tienen lugar la mielosupresión y la mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro -4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], comercializada en disolución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un vinca alcaloide semisintético. La vinorelbina se indica como un agente simple o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, como cisplatino, en el tratamiento de distintos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de células no pequeñas, de mama avanzado y de próstata hormono-refractaria. El efecto colateral más común limitativo de dosis de vinorelbina es la mielosupresión.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anti-cáncer no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino penetran en las células tumorales, se someten a hidratación y forman enlaces cruzados intra e intercadenas con ADN, provocando efectos biológicos adversos al tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, aunque sin limitarse a ello, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diamminadicloroplatino se comercializa en disolución inyectable con la marca PLATINOL®. El cisplatino se indica principalmente en el tratamiento de cáncer de testículo y ovario metastásico y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos colaterales principales que limitan la dosis de cisplatino son la nefrotoxicidad, que se puede controlar mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad.

El carboplatino, platino, diammina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], se comercializa en disolución

inyectable con la marca PARAPLATIN®. El carboplatino se indica principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma ovárico avanzado. La toxicidad que limita la dosis de carboplatino es la supresión de la
5 médula ósea.

Los agentes alquilantes son agentes no específicos anticáncer de fase y fuertes electrófilos. Típicamente, los agentes alquilantes forman ligamientos covalentes, por alquilación, a partes nucleófilas de ADN, como grupos
10 imidazol, fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo y carboxilo. Dicha alquilación interrumpe la función del ácido nucleico conduciendo a muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, aunque sin limitarse a ello, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida,
15 melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina y triacenos tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, monohidrato de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido,
20 se comercializa en disolución inyectable o comprimidos con la marca CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de linfomas malignos, mielomas múltiples y leucemias. Los efectos colaterales más
25 comunes limitativos de dosis de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, se comercializa en disolución inyectable o comprimidos con la marca ALKERAN®. El melfalán se indica para el
30 tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no resecable del ovario. El efecto colateral más común limitativo de dosis de melfalán es la supresión de la médula ósea.

El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-

300

cloroetil)amino}bencenobutanoico, se comercializa en comprimidos con la marca LEUKERAN®. El clorambucilo se indica para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos, como linfomasarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. El efecto colateral más común limitativo de dosis de clorambucilo es la supresión de la médula ósea.

El busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, se comercializa en COMPRIMIDOS con la marca MYLERAN®. El busulfán se indica para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. El efecto colateral más común limitativo de dosis de busulfán es la supresión de la médula ósea.

La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, se comercializa como viales simples de material liofilizado con la marca BiCNU®. La carmustina está indicada en el tratamiento paliativo, como un agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mielomas múltiples, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. El efecto colateral más común limitativo de dosis de carmustina es la mielosupresión demorada.

La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, se comercializa en viales simples de material, con la marca DTIC-Dome®. La dacarbazina se indica en el tratamiento de melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Los efectos colaterales más comunes limitativos de dosis de dacarbazina son náuseas, vómitos y anorexia.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con ADN. Típicamente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o roturas de la cadena, lo que interrumpe las funciones normales de los ácidos nucleicos ocasionando la

201

muerte de la célula. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen en forma no limitativa, actinomicinas como la dactinomicina, antroclinas como la daunorrubicina y la doxorubicina, y

5 bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, se encuentra disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rabdomiosarcoma.

10 Los efectos colaterales más comunes limitativos de dosis de la dactinomicina son náuseas, vómitos y anorexia.

La daunorrubicina, hidrocloreto de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12

15 naftacenodiona, se encuentra disponible comercialmente en forma de inyectable liposomal como DAUNOXOME® o en forma de inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de remisiones en el tratamiento de la leucemia aguda no linfocítica y del VIH asociado con sarcoma de Kaposi. El efecto colateral más común limitativo

20 de dosis de la daunorrubicina es la mielosupresión.

La doxorubicina, hidrocloreto de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolol, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-

25 5,12 naftacenodiona, está disponible comercialmente en forma de inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada primordialmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente

30 útil en el tratamiento de algunos linfomas y tumores sólidos. El efecto colateral más común limitativo de dosis de la doxorubicina es la mielosupresión.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopéptidos citotóxicos se aísla a partir de una cepa de

Streptomyces verticillus, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes del carcinoma celular escamoso, linfomas y carcinomas testiculares. Los efectos colaterales más comunes limitativos de dosis de la bleomicina son la toxicidad pulmonar y la toxicidad cutánea.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, en forma no limitativa, las epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos derivados de la planta de mandrágora. Típicamente las epipodofilotoxinas afectan las células en las etapas S y G₂ del ciclo celular al formar un compuesto ternario con la topoisomerasa II y el ADN ocasionando rupturas en la cadena de ADN. Las rupturas de cadena se acumulan y les sigue la muerte de la célula. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, de manera no limitativa, el etopósido y el tenipósido.

El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente en forma de solución inyectable o cápsulas como VePESID® y comúnmente se lo conoce como VP-16. El etopósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de testículos y el cáncer pulmonar que no sea de células pequeñas. El efecto colateral más común del etopósido es la mielosupresión. La incidencia de leucopenia tiende a ser más importante que la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente en forma de solución inyectable o cápsulas como VUMON® y comúnmente se lo conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia para el tratamiento de

407

la leucemia aguda en niños. El efecto colateral más común limitativo de dosis del tenipósido es la mielosupresión. El tenipósido puede inducir tanto la leucopenia como la trombocitopenia

5 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de la base purina o pirimidina y por lo tanto limitando la síntesis de ADN. En
10 consecuencia, la fase S no continúa y sigue la muerte de la célula. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen en forma no limitativa, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.

15 La 5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4- (1H, 3H) pirimidinadiona está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. Típicamente, el
20 resultado es la muerte de la célula. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de pecho, colon, recto, estómago y páncreas. Los efectos colaterales limitativos de dosis del 5-fluorouracilo son la
25 mielosupresión y la mucositis. Otros productos análogos a la fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona está disponible comercialmente como CYTOSAR-
30 U® y se la conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente único

301

o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros productos análogos a la citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce

5 leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN

10 mediante un mecanismo que todavía no ha sido identificado. La mercaptopurina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos colaterales

15 esperables de la mercaptopurina administrada a altas dosis. Un producto análogo a la mercaptopurina útil es la azatiopirina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La

20 tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN mediante un mecanismo que todavía no ha sido identificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia

25 aguda. El efecto colateral limitativo de dosis más común de la administración de tioguanina es la mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia. No obstante, pueden ocurrir efectos colaterales gastrointestinales y éstos pueden ser limitativos de dosis.

30 Otros análogos de la purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloreuro de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible

303

comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S al bloquear la progresión de las células mediante el límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con la cisplatina en el tratamiento del cáncer pulmonar que no sea de células pequeñas y en forma individual en el tratamiento local del cáncer pancreático avanzado. El efecto colateral limitativo de dosis más común de la administración de gemcitabina es la mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia.

El metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato muestra efectos de fase celular específicamente en la fase S al inhibir la síntesis de ADN, reparar y/o replicar mediante la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, los linfomas que no son de Hodgkin y los carcinomas de pecho, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Los efectos colaterales más esperables de la administración del metotrexato son la mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, y anemia) y la mucositis.

Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y los derivados de la camptotecina están disponibles o bajo desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. La actividad citotóxica de las camptotecinas se cree que está relacionada con su actividad inhibitoria de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, en forma no limitativa, irinotecán, topotecán, y las distintas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazin-metileno)-10,11-etilenodioxo-20-camptotecina descritas a continuación.

306

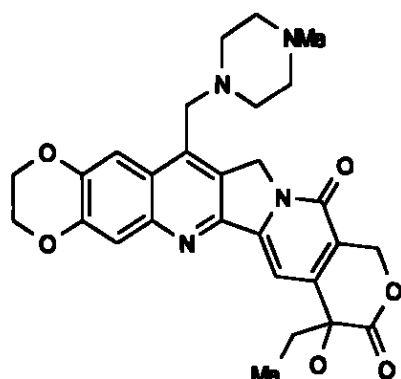
El HCl de irinotecán, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente en forma de solución inyectable como CAMPTOSAR®.

El Irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad ocurre como resultado de rupturas de cadena doble irreparables ocasionadas por la interacción de la topoisomerasa I. ADN : irinotecán o complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado como tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos colaterales limitativos de dosis del HCl de irinotecán son la mielosupresión, incluyendo la neutropenia, y efectos GI, incluyendo la diarrea.

El HCl de topotecán, monohidrocloreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente en forma de solución inyectable como Hycamtin®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN y evita la que se ligen nuevamente las rupturas de cadena simple ocasionadas por la Topoisomerasa I en respuesta al esfuerzo de torsión de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y el cáncer pulmonar de células pequeñas. El efecto colateral limitativo de dosis del HCl de topotecán es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

También es de interés el derivado de la camptotecina de la formula A que figura a continuación, actualmente en desarrollo, incluyendo las forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:

30A



A

- conocido por el nombre químico de "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(R,S)-
- 5 camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Tal compuesto así como los compuestos relacionados, incluyendo
- 10 los métodos de realización, se describen en las Patentes de los Estados Unidos N° 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y la solicitud de patente de los Estados Unidos pendiente de aprobación N° 08/977.217 presentada el 24 de Noviembre de 1997.
- 15 Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que hay una relación entre las hormonas y el crecimiento o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen en
- 20 forma no limitativa, adrenocorticoesteroides tal como la prednisona y la prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores aromatasa tal como el anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano, útiles
- 25 en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de pecho dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestrinas tal como el acetato

308

de megestrol útil en el tratamiento del cáncer de pecho dependiente de hormonas y el carcinoma endometrial; estrogénos, andrógenos y antiandrógenos tal como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -
5 reductasas tal como finasterida y dutasterida, útil en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; los antiestrógenos tal como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, así como los moduladores de receptores de estrógenos (SERMS) como
10 los que se describen en las Patentes de los Estados Unidos N° 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de pecho dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan
15 la liberación de la hormona leutinizante (LH) y/o la hormona estimulante folicular (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas LHRH y antagonistas tal como el acetato de goserelina y la luprolida.

20 Los inhibidores de las vías de transducción son esos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Tal y como se lo utiliza en la presente, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de
25 señal útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueadores de dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3 quinasas, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

30 Varias proteínas tirosina quinasa catalizan la fosforilación de residuos tirosilo específicos en varias proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina quinasa pueden clasificarse de manera amplia como quinasas receptoras o no

209

receptoras.

Las tirosina quinasa receptoras son proteínas transmembranales que tienen un dominio de unión ligando extracelular, un dominio transmembranal y un dominio
5 tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y por lo general se las denomina receptoras de factor de crecimiento. Se ha visto que la activación inadecuada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir la
10 actividad aberrante de receptores de factor de crecimiento de quinasa, por ejemplo mediante sobreexpresión o mutación, ha dado como resultado el crecimiento celular incontrolado. Conforme a esto, la actividad aberrante de tales quinasas ha estado ligada al crecimiento tisular maligno. En
15 consecuencia, los inhibidores de tales quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento para el cáncer. Los receptores de factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas
20 (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), la tirosina quinasa con dominios tipo inmunoglobulina y de homólogos de factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), el receptor de factor de crecimiento de insulina -I (IGFI), el factor estimulante de
25 colonias macrófagas (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores efrin (eph), y el protooncogen RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de
30 ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores de factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función de receptor de factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000)
35 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 Febrero 1997;

310

y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina quinasas que no son quinasas receptoras de factor de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son el objetivo o el objetivo potencial de fármacos anticancerosos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Brutons, y Bcr-Abl. Tales quinasas no receptoras y los agentes que inhiben la función tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y en Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueadores de los dominios SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión al dominio SH2 o SH3 en distintas enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo la subunidad PI3-K p85, la familia Src de quinasa, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como objetivos para fármacos anticancerosos se comentan en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de quinasas Serina/Treonina incluyendo los bloqueadores de cascada de MAP quinasa que incluyen bloqueadores de Raf quinasas (rafk), Quinasas Reguladas Extracelulares o Mitógenas (MEKs), y Quinasas Reguladas Extracelulares (ERKs); y los bloqueadores de miembros de la familia de la proteína quinasa C que incluyen los bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). la familia quinasa Ikb (IKKa, IKKb), las quinasas de la familia PKB, los miembros de la familia akt quinasa, y las quinasa beta receptoras de TGF. Dichas quinasas Serina/Treonina y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of

211

Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; la Patente de los Estados Unidos No. 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de la familia fosfotidil inositol-3 quinasa incluyendo los bloqueadores de la PI3-quinasa, ATM, ADN-PK, y Ku también son útiles en la presente invención. Tales quinasas se comentan en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señal mioinositol tal como los bloqueadores de fosfolipasa C y los análogos de los análogos del mioinositol. Tales inhibidores de señal se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señal son los inhibidores del oncogén Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa, y proteasas CAAX así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha visto que tales inhibidores bloquean la activación ras en células ras mutantes del tipo normal, por lo tanto actuando como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se comenta en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in

g12

Lipidology. 9 (2) 99 - 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30.

Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos antagonistas a la unión ligando quinasa receptora pueden servir también como inhibidores de transducción de señal. Este grupo de inhibidores de vía de transducción de señal incluye el uso de anticuerpos humanizados al dominio de la unión de ligando extracelular de tirosina quinasas receptoras. Por ejemplo el anticuerpo específico C225 EGFR de Imclone (ver Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); El anticuerpo erbB2 Herceptin® (ver Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (ver Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de angiogénesis de quinasa receptora también pueden resultar útiles en la presente invención. Los inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con la angiogénesis se comentan anteriormente con respecto a los inhibidores de transducción de señal (ambos receptores son tirosina quinasa receptores). La angiogénesis en general está relacionada con la señalización erbB2/EGFR ya que los inhibidores de erbB2 y EGFR se ha visto que inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión VEGF. Así, la combinación de un inhibidor de erbB2/EGFR con un inhibidor de angiogénesis tiene sentido. Conforme a esto, los inhibidores de tirosina quinasa no receptora se pueden utilizar en combinación con los inhibidores de EGFR/erbB2 de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero se unen al ligando; los inhibidores de

313

molécula pequeñas de integrin ($\alpha_v\beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no-RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los inhibidores de la familia erb revelados. (Ver Bruns CJ et al (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

Los agentes utilizados en los regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los componentes de la fórmula (I). Hay varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune contra erbB2 o EGFR. Estas estrategias generalmente están en el reino de las vacunaciones contra tumores. La eficacia de los enfoques inmunológicos puede mejorarse mucho mediante la inhibición combinada de las vías de señalización de erbB2/EGFR utilizando un inhibidor de molécula pequeña. Se pueden encontrar comentarios sobre el enfoque inmunológico/vacuna contra tumor contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971.

Los agentes utilizados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden usar en combinación con la presente invención. Los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación por incremento de bcl-2 se ha relacionado con la quimioresistencia. Los estudios han mostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular hacia abajo la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado ser beneficiosas clínicamente y ahora están en ensayos de Fases II/III, es decir el oligonucleótido antisentido bcl-2 G3139 de Genta. Tales estrategias proapoptóticas utilizando la

7/14

estrategia de oligonucleótido antisentido para bcl-2 se comentan en Water JS et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.

5 Los inhibidores de señalización de ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de proteínas quinasas denominada quinasas dependientes de ciclina (CDKs) y su interacción
10 la progresión a través del ciclo celular eucariótico. Es necesaria una activación y desactivación coordinada de distintos complejos ciclina/CDK para una progresión normal a lo largo del ciclo celular. Varios inhibidores del señalamiento del ciclo celular están en desarrollo. Por
15 caso, ejemplos de quinasa dependiente de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 e inhibidores para los mismos se describen, por ejemplo, en Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

En una realización, el método de tratamiento del
20 cáncer de la invención reivindicada incluye la administración conjunta de un compuesto de la Fórmula I y/o una sal, hidrato, solvato o pro-fármaco de los mismos farmacéuticamente aceptable y como mínimo un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado de entre el grupo
25 compuesto por agentes antimicrotubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de vía de transducción de
30 señal, inhibidores de angiogénesis de tirosina quinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos, e inhibidores de señalización de ciclo celular.

Debido a que los compuestos farmacéuticamente activos
35 de la presente invención son activos como inhibidores de

315

AKT, muestran utilidad terapéutica para tratar el cáncer y la artritis.

Adecuadamente, la presente invención se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer
5 seleccionado de entre los siguientes: cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de pecho, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer pulmonar, cáncer hepático,
10 melanoma, cáncer de ovarios, pancreático, cáncer de próstata, sarcoma y cáncer tiroideo.

Adecuadamente, la presente invención se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer
seleccionado de entre cáncer de ovarios, pancreático y de
15 próstata.

Aislamiento y purificación de AKT1 marcado His (aa 136-480)

Se lisaron células de insectos que expresaban AKT1 marcado His (aa 136-480) en 25 mM de HEPES, 100 mM de NaCl,
20 20 mM de imidazol; pH 7,5 utilizando un politrón (5 mL de tampón de lisis/g de células). Se eliminaron los residuos celulares centrifugando a 28.000 x g durante 30 minutos. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 4,5 micrones y luego se cargó en una columna de níquel-quelante
25 preequilibrada con tampón de lisis. La columna se lavó con 5 volúmenes de columna (CV) de tampón de lisis, luego con 5 CV de tampón B al 20%, en donde el tampón B es 25 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 300 mM de imidazol; pH 7,5. El AKT1 marcado His (aa 136-480) se eluyó con un gradiente lineal al
30 20-100% de tampón B sobre 10 CV. Las fracciones de elución AKT1 marcadas His (136-480) se combinaron y se diluyeron 3 veces con tampón C, donde el tampón C es 25 mM de HEPES, pH 7,5. Luego la muestra se sometió a cromatografía sobre una columna HP de Q-Sefarosa preequilibrada con tampón C. La
35 columna se lavó con 5 CV de tampón C luego la etapa se

eluyó con 5 CV de tampón D al 10% , 5 CV de tampón D al 20%, 5 CV de tampón D al 30%, 5 CV de tampón D al 50% y 5 CV de tampón D al 100% ; donde el tampón D es 25 mM de HEPES, 1000 mM de NaCl; pH 7,5. Las fracciones que
5 contenían AKT1 marcado His (aa 136-480) se combinaron y se concentraron en un concentrador interruptivo a un peso molecular de 10-kDa. El AKT1 marcado His (aa 136-480) se sometió a cromatografía sobre una columna de filtración de gel Superdex 75 preequilibrada con 25 mM de HEPES, 200 mM
10 de NaCl, 1 mM de DTT; pH 7,5. Las fracciones AKT1 marcadas His (aa 136-480) se examinaron utilizando SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida dodecil sulfato de sodio) y espectrometría de masas. La proteína se combinó, se concentró y se congeló a -80 C.

15 Se aislaron y purificaron AKT2 marcado His (aa 138-481) y AKT3 marcado His (aa 135-479) de manera similar.

Ensayo de enzima AKT

Se probaron los compuestos de la presente invención para determinar la actividad inhibidora de proteína quinasa serina de AKT 1, 2, y 3 en ensayos de fosforilación de
20 sustrato. Este ensayo examina la capacidad de los compuestos orgánicos de moléculas pequeñas para inhibir la fosforilación de serina de un sustrato péptido. Los ensayos de fosforilación de sustrato utilizan los dominios
25 catalíticos de AKT 1, 2, o 3. AKT 1, 2 y 3 también están disponibles comercialmente de Upstate USA, Inc. El método mide la capacidad de la enzima aislada para catalizar la transferencia de gamma-fosfato de ATP en el residuo de serina de un péptido sintético SEC. ID NO: 1 (Biotin-ahx-
30 ARKRERAYSFGHHA-amida). La fosforilación del sustrato se detectó mediante el siguiente procedimiento:

Los ensayos se realizaron en placas blancas de 384 pocillos de fondo en U. Se incubaron 10 nM de enzima AKT activada durante 40 minutos a temperatura ambiente en un
35 volumen de ensayo de 20 ul que contenían 50 mM de MOPS, pH

3.17

7,5, 20 mM de $MgCl_2$, 4 μM de ATP (trifosfato de adenosina), 8 μM de péptido, 0,04 μCi [$g-^{33}P$] ATP/pocillo, 1 mM de CHAPS, 2 mM de DTT, y 1 μl del compuesto de prueba en 100% DMSO (sulfóxido de dimetilo). La reacción se detuvo
 5 mediante la adición de 50 μl de mezcla de cuentas de SPA (PBS de Dulbecco sin Mg^{2+} y Ca^{2+} , Triton X-100 al 0,1%, 5 mM de EDTA, 50 μM de ATP, 2,5 mg/ml de cuentas de SPA recubiertas de estreptavidina) Se selló la placa, se dejaron reposar las cuentas durante la noche, y entonces se
 10 realizó el conteo de la placa en un contador Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (de Packard Instrument Co., Meriden, Connecticut).

Los datos para las respuestas a las dosis se trazaron como porcentajes del control, calculados con la formula de
 15 reducción de datos $100 * (U1 - C2) / (C1 - C2)$ versus concentración de compuesto, donde U es el valor desconocido, C1 es el valor promedio de control obtenido para DMSO, y C2 es el valor promedio de control obtenido para EDTA 0,1M. Los datos se adecuan a la curva descrita por: $y = ((V_{max} * x) /$
 20 $(K + x))$ donde V_{max} es la asíntota superior y K es el IC_{50} (concentración micromolar requerida para inhibir el 50%).

El compuesto del Ejemplo 236 [(S)-3-(3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo(4,5-
 25 c]piridin-7-ilamino]-propilamino)-propano-1,2-diol] demostró una actividad IC_{50} (μM) de: 0,069, delta-PH AKT1; 0,038, delta-PH AKT2; y 0,032, delta-PH AKT3 en el ensayo anterior.

Los compuestos farmacéuticamente activos comprendidos
 30 en el alcance de la presente invención son útiles como inhibidores de AKT en mamíferos, particularmente en seres humanos que tengan necesidad de los mismos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer, la artritis y otras
 35 condiciones que requieran la inhibición de AKT, que

218

comprende administrar un compuesto efectivo de la Fórmula (I) o una sal, hidrato, solvato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la Fórmula (I) también proporcionan un método para tratar los
5 estados de enfermedad descritos anteriormente debido a su demostrada capacidad de actuar como inhibidores de Akt. El fármaco se puede administrar a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, en forma no limitativa, la administración
10 intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas de dosificación conveniente, tal como cápsulas, tabletas o preparaciones
15 inyectables. Se utilizan vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen: almidón, lactosa, sulfato de calcio dihidratado, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos incluyen: jarabe,
20 aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. En forma similar el vehículo o diluyente puede incluir algún material de liberación prolongada, tal como el gliceril monoestearato o el gliceril diestearato, solo o con cera. La cantidad de vehículo sólido varía mucho pero,
25 preferentemente, está entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril, tal como una ampolla, o una
30 suspensión acuosa o no acuosa.

Las preparaciones farmacéuticas se realizan siguiendo las técnicas convencionales de un químico farmacéutico, que involucran mezclar, granular, y comprimir, cuando fuera necesario, para las preparaciones en forma de tabletas, o
35 mezclar, llenar y disolver los ingredientes, según fuera

319

adecuado, para proporcionar los productos parenterales u orales deseados.

Las dosis de los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica tal como se describe anteriormente serán una cantidad eficaz, no tóxica, preferentemente seleccionada de entre el rango de 0,001 - 100 mg/kg de compuesto activo, preferentemente de entre 0,001 - 50 mg/kg. Cuando se proporciona tratamiento a un paciente humano que necesita un inhibidor de Akt, la dosis seleccionada se administra de 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la administración tópica, rectal, transdermal, mediante inyección y en forma continua mediante infusión. Las unidades de dosificación para administración a seres humanos contienen preferentemente de 0,05 a 3500 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que utiliza dosificaciones más bajas. Sin embargo, la administración parenteral, a dosificaciones más altas, también se puede utilizar cuando es segura y conveniente para el paciente.

Los expertos en el arte pueden determinar con facilidad las dosificaciones óptimas a administrar, y éstas variarán con el inhibidor de Akt determinado que se use, la potencia de la preparación, el modo de administración y lo avanzada que esté la enfermedad o condición. Los factores adicionales que dependen del paciente en particular que está siendo tratado darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones, e incluyen la edad del paciente, peso, dieta y momento de administración.

El método de la presente invención consistente en inducir la actividad inhibitoria de Akt en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesite dicha actividad una cantidad inhibidora de Akt efectiva de un compuesto farmacéuticamente activo de la

320

presente invención.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso como inhibidor de Akt.

5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la Formula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en una terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la Formula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la Formula (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso como inhibidor de Akt, que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la artritis que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la invención se administran de conformidad con la presente invención.

Asimismo, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden administrar conjuntamente con más compuestos activos, tal como otros compuestos para tratar el cáncer o la artritis, o compuestos que se saben son útiles cuando se usan en combinación con un inhibidor de Akt.

35 Sin entrar en más detalles, se cree que un experto en

321

el arte, utilizando la descripción precedente, usará la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos se interpretarán como meramente ilustrativos y no como limitativos en modo alguno del alcance de la presente invención.

Detalles de los experimentos

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 265 se realizan con facilidad conforme a los Esquemas 1 a 13 o mediante métodos análogos.

10 Ejemplo 1

Preparación de trifluoroacetato de 4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina

a) (1-Bencil-piperidin-4-il)-(3-nitro-piridin-4-il)-
15 amina

Se agitó una mezcla de 4-metoxi-3-nitropiridina (4,34 g, 28,1 mmol), 4-amino-1-bencipiperidina (6,01 g, 30,9 mmol), y NaOAc (2,31 g, 28,1 mmol) en etanol absoluto (20 mL) a reflujo durante 54 hs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró in vacuo para proporcionar el producto (8,78 g) como un sólido de color amarillo oscuro. ¹H NMR (resonancia magnética) (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1 H), 8,26 (dd, J = 6,0, 0,4 Hz, 1 H), 8,20 (amplio d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,34-7,25 (complejo m, 5 H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,62-3,53 (m, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 2,89-2,79 (m, 2 H), 2,30-2,20 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 2 H), 1,76-1,65 (m, 2 H).
25
30

b) N⁴-(1-Bencil-piperidin-4-il)-2-cloro-piridin-3,4-diamina

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 1(a) (3,00 g, 9,60 mmol) en HCl concentrado a 90 °C se le agregó

322

cloruro de estaño (II) (9,09 g, 48,0 mmol) porción a porción, a lo largo de 10-15 minutos, momento en el que la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 30 minutos adicionales. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto precipitado (sal de HCl de la misma) se recogió vía filtración. La base libre se aisló con el tratamiento de la sal de hidrocloreuro con exceso de 2,5 N de NaOH, seguido por una extracción exhaustiva con CH₂Cl₂, el secado de los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ anhidro y la evaporación del disolvente. Se puede obtener producto adicional con el tratamiento del filtrado de HCl con una solución de NaOH al 50%, seguida de la eliminación de las sales de estaño vía filtración y extracción del filtrado con CH₂Cl₂. Se obtuvo un total de 3,00 g of de producto como un sólido espumoso amarillo. MS (espectrometría de masa) (ES+) (electrosprai+) m/z 317,2 [M+H]⁺.

c) [1-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-acetonitrilo

Se calentó una mezcla de los compuestos del Ejemplo 1(b) (2,10 g, 6,63 mmol) y cianoacetato de etilo (5 mL, 46,4 mmol) a 190 °C durante 2,5 hs. La purificación de la mezcla de reacción en crudo mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente 50:1→35:1→20:1 CH₂Cl₂/MeOH) proporcionó el producto (1,44 g) como un sólido espumoso de color amarillo profundo. MS(ES+) m/z 366,2 [M+H]⁺

d) [1-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-acetonitrilo

Se trató una solución del compuesto del Ejemplo 1(c) (185 mg, 0,506 mmol), ácido fenilbórico (92 mg, 0,758 mmol), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,0506 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente con una solución 2 M de carbonato de sodio, y la mezcla oscura bifásica resultante se calentó a reflujo durante 3 hs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró in vacuo, y se purificó mediante

323

cromatografía flash (gel de sílice, gradiente 30:1→10:1 CH₂Cl₂/MeOH) para proporcionar el producto (177 mg) como un sólido cristalino amarillo. MS(ES+) m/z 408,2 [M+H]⁺

e) [1-(1-Bencil-piperidin-4-il)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(d) (165 mg, 0,405 mmol) en MeOH (4 mL) y 2 N HCl (1,5 mL, 3,00 mmol) se le adicionó nitrato de sodio (56 mg, 0,810 mmol) porción a porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hs, momento en el que se ajustó el pH de la solución a 12 con un 50% en peso de solución acuosa de NaOH. Luego, la mezcla oscura resultante se trató con hidroxilamina (50% en peso de solución en agua, 1,1 mL, 17,95 mmol) y se agitó a 90 °C durante 15 hs. Después de dejar enfriar la solución a temperatura ambiente, el precipitado amarillo resultante se aisló mediante filtración, se lavó con MeOH frío y se secó bajo alto vacío para proporcionar el producto puro (85 mg). MS(ES+) m/z 452,2 [M+H]⁺

f) Trifluoroacetato de 4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina.

Se trató una solución del compuesto del Ejemplo 1(e) (33 mg, 0,073 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2,5 mL) a temperatura ambiente con cloroformato de 1-cloroetilo (24 µL, 0,219 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. Luego se calentó el residuo a reflujo en MeOH durante 1 hora. El producto se aisló mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) preparativa (columna Zorbax C18, tamaño de partícula 7 micrones, 250 mm x 21.2 mm i.d.; acetonitrilo/agua al 20-90% (ácido trifluoroacético o TFA al 0,1%); 20 mL/min; detección UV a 254 nm; R_t = 4.3 minutos) para proporcionar el producto (27 mg) como un sólido blanco. MS(ES+) m/z 362,2 [M+H]⁺

34

Ejemplo 2Preparación de hidrocloruro de 4-[4-(3-cloro-fenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazo-[4,5-c]piridin-2-il]furazan-3-ilamina

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 3-clorofenilbórico en el Ejemplo 1(d) y se procedió de la manera descrita para los Ejemplos 1(e) a 1(f) y se trituroó con HCl 4N/dioxano. MS(ES+) m/z 396,0 [M+H]⁺

10 Ejemplo 3Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

a) N¹-(3-Nitropiridin-4-il)-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina
15

Se calentó una solución de 4-metoxi-3-nitropiridina (5,00 g, 32,4 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina (16,2 g, 161 mmol) en DMF (100 mL) a 100 °C durante 5 hs. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para
20 proporcionar 7,30 g del compuesto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 2H), 9,10 (br, 1H), 8,20 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,25 (d, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,25 (br, 2H), 0,95 (s, 6H).

b) 2-[3-(3-Nitropiridin-4-ilamino)-2,2-dimetilpropil]-
25 isoindol-1,3-diona

Se calentó una solución del compuesto del Ejemplo 3(a) (7,30 g, 32,4 mmol) y anhídrido ftálico (4,80 g, 32,4 mmol) en ácido acético glacial (160 mL) durante la noche a 120 °C. Después de 16 hs se dejó enfriar la solución hasta
30 temperatura ambiente y se eliminó el disolvente in vacuo. El residuo se dividió en EtOAc (650 mL) y NaHCO₃ al 5% (100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó in vacuo para proporcionar 10,5 g del compuesto deseado. MS(ES+) m/z

355,2 [M+H]⁺

C) 2-[3-(3-Amino-2-cloropiridin-4-ilamino)-2,2-dimetilpropil]-isoindol-1,3-diona

Se calentó una suspensión del compuesto del Ejemplo 3(b) (10,5 g, 29,6 mmol) en HCl concentrado (220 mL) a 70 °C y se adicionó dihidrato de cloruro de estaño (II) (35,3 g, 157 mmol) porción a porción. La solución se calentó durante 30 minutos a 90 °C, se dejó enfriar y luego se filtró. El sólido recogido se dividió entre EtOAc (750 mL) y NaOH 0,5 N (200 mL). Esta mezcla se filtró y la torta de filtrado se suspendió con NaOH 1,0 N (75 mL). Esta suspensión se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo* para proporcionar 5,41 g del compuesto deseado. MS(ES⁺) m/z 359,2 [M+H]⁺

d) 4-Cloro-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-acetonitrilo

Se calentó una mezcla del compuesto del ejemplo 3(c) (5,40 g, 150 mmol) y cianoacetato de etilo (15 mL) a 190 °C. Después de 6 hs, la mezcla de reacción en crudo enfriada se sometió a cromatografía rápida (gel de sílice, Et₂O a Et₂O/CH₂Cl₂ al 50%) para proporcionar 1,70 g del compuesto deseado. MS(ES⁺) m/z 408,0 [M+H]⁺

e) 4-Cloro-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-hidroxiiminoacetonitrilo

Se adicionó nitrato de sodio (0,15 g, 2,20 mmol) a una suspensión agitada del compuesto del Ejemplo 3(d) (0,45 g, 1,10 mmol) en una mezcla de MeOH (10 mL) y HCl 2N (4,4 mL). Después de 18 hs, el producto se aisló mediante filtración para proporcionar 0,41 g del compuesto deseado. MS(ES⁺) m/z 437,0 [M+H]⁺

f) 4-Cloro-1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-

326

2,2-dimetilpropil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-hidroxi-2-hidroxiiminoacetamidina

Se calentó una solución del compuesto del Ejemplo 3(e) (0,40 g, 0,92 mmol), Et₃N (1,4 mL) e hidroxilamina acuosa al 50% (0,25 mL) en THF (20 mL) en un matraz sellado a 90 °C. Después de 1 hora, se dejó enfriar la solución hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (125 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (40 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar 0,42 g del compuesto deseado. MS(ES+) m/z 470,2 [M+H]⁺

g) 2-{3-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-2,2-dimetilpropil}-isoindol-1,3-diona

Se calentó una solución del compuesto del Ejemplo 3(f) (0,42 g, 0,91 mmol) en una mezcla de dioxano (14 mL) y Et₃N (1,4 mL) hasta 150 °C en un matraz sellado. Después de 1 hora, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente *in vacuo*. La cromatografía rápida (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 3%) proporcionó 0,32 g del compuesto deseado. MS(ES+) m/z 452,2 [M+H]⁺

h) Ácido N-{3-[2-(4-aminofurazan-3-il)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-2,2-dimetilpropil}-ftalámico.

Una mezcla agitada de tolueno (5 mL), EtOH (5 mL), ácido 3-clorofenil-bórico (0,045 g, 0,29 mmol) y el compuesto del Ejemplo 3(g) (0,10 g, 0,22 mmol) se trató con 1,0 M de Na₂CO₃ (0,6 mL) seguido de (Ph₃P)₄Pd (0,025 g, 0,022 mmol). Después de 5 hs a reflujo, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en agua (5 mL). La solución se ajustó a pH 5 con 0.2 N de HCl y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La purificación de éste

329

mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua al 10 a 50%, TFA al 0,1% TFA a lo largo de 10 min., 50 x 20 mm. I.D. YMC Combi-Prep ODS-A) proporcionó 0,068 g del compuesto deseado. MS (ES) 546,2 [M+H]⁺.

5 i) Trifluoroacetato de 4-[1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

Una solución del Ejemplo 3(h) (0,055 g, 0,083 mmol) en una mezcla de EtOH (7 mL) e hidrato de hidrazina (3 mL) se
10 calentó a reflujo durante 20 hs. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se sometió and a HPLC preparativa (acetonitrilo agua al 10 a 50%, TFA al 0.1% a lo largo de 10 min., 50 x 20 mm. I.D. YMC Combi-Prep ODS-A) para proporcionar 0,020 g del compuesto del título. MS(ES+) m/z
15 398,2 [M+H]⁺

Ejemplo 4

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridinil-2-il]-furazan-3-ilamina

20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo el ácido 3-clorofenil-bórico por ácido fenilbórico en la etapa (h). MS (ES) m/z 364,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

25 Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(5-aminopentil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (a) por 1,5-diaminopentano y el
30 ácido 3-clorofenil-bórico en la etapa (h) por ácido fenilbórico. MS (ES) m/z 364,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(6-aminohexil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-
35

326

oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (a) por 1,6-diaminohexano y el
 5 ácido 3-clorofenil-bórico en la etapa (h) por ácido fenilbórico. MS (ES) m/z 378,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(5-aminopentil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina
 10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (a) por 1,5-diaminopentano. MS (ES) m/z 398,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 8

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(6-aminohexil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (a) por 1,6-diaminohexano. MS (ES) m/z 412,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridinil-2-il]-furazan-3-ilamina
 25

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo el ácido 3-clorofenil-bórico por ácido 3-metoxifenilbórico en la etapa
 30 (h). MS (ES) m/z 394,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(5-aminopentil)-4-(3-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina
 35

El compuesto del título se preparó de manera análoga a

39

la del Ejemplo 3 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (a) por 1,5-diaminopentano y el ácido 3-clorofenil-bórico en la etapa (h) por ácido 3-tienilbórico. MS (ES) m/z 370,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 11

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-(6-aminoheptil)-4-(3-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 3 sustituyendo 2,2-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (a) por 1,6-diaminohexano y el ácido 3-clorofenil-bórico en la etapa (h) por ácido 3-tienilbórico. MS (ES) m/z 384,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

15 Preparación de 4-[4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

a) N-(Ciclopropilmetil)-3-nitro-4-piridinamina

Se combinaron 4-metoxi-3-nitropiridina (10,0 g, 64 mmol), ciclopropilmetil amina (4,56 g, 64 mmol), y EtOH (7 mL) en un tubo sellado y ésta se calentó hasta 85 °C con 20 agitación vigorosa durante 48 hs. La mezcla se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado en forma de sólido (12,0 g). MS(ES⁺) m/z 194 [M+H]⁺.

b) 2-Cloro-N¹-(ciclopropilmetil)-3,4-piridindiamina

25 Una solución del compuesto del Ejemplo 12(a) (12,0 g, 62 mmol) en EtOH (136 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó HCl concentrado (136 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se adicionó dihidrato de cloruro de estaño (II) (42,2 g, 188 mmol) y se continuó la agitación a 0 °C 30 durante 3 hs. La reacción se enfrió repentinamente al ajustar hasta pH 8 con NaOH 1M. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 x 3 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto

330

deseado (3,98 g). MS(ES+) m/z 198 [M+H]⁺.

c) [4-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]acetonitrilo

Se combinaron el compuesto del Ejemplo 12(b) (3,98 g, 20 mmol), etilcianoacetato (10 mL, 94 mmol), y N,N-dimetilacetamida (10 mL) en un tubo sellado y se calentaron hasta 150 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró in vacuo. La cromatografía rápida (gel de sílice, gradiente de MeOH/CHCl₃) proporcionó el compuesto deseado (3,83 g). MS(ES+) m/z 247 [M+H]⁺.

d) (2E)-[4-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il](hidroxiimino)etanonitrilo

Se adicionó nitrato de sodio (2,11 g, 31 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 12(c) (3,83 g, 16 mmol) en MeOH (110 mL) y HCl 2M (50 mL). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 hs y luego se enfrió hasta 0 °C. El precipitado resultante se recogió vía filtración, se enjuagó con agua fría y se secó para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (2,4 g). MS(ES+) m/z 276 [M+H]⁺.

e) 4-[4-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Se combinaron el compuesto del Ejemplo 12(d) (2,4 g, 8,7 mmol), THF (58 mL) y hidroxilamina acuosa al 50% (1,56 mL) en un tubo sellado y se calentaron hasta 100 °C durante 48 h. Luego la mezcla se enfrió hasta TA y se concentró in vacuo. La cromatografía rápida (gel de sílice, gradiente de MeOH/CHCl₃) proporcionó el compuesto deseado (1,6 g). MS(ES+) m/z 291 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

30 Preparación de 4-[4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Se desoxigenó una mezcla de tolueno (8,4 mL) y Na₂CO₃ 2M (1,0 mL) purgándola con nitrógeno. Se adicionaron el

031

compuesto del Ejemplo 12(e) (100 mg, 0,31 mmol), ácido 3-clorofenilbórico (81 mg, 0,52 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg, 0,035 mmol) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 hs. Después de enfriarla hasta TA, la reacción se concentró in vacuo. La cromatografía rápida (gel de sílice, gradiente de MeOH/CHCl₃) proporcionó el compuesto del título (66 mg). MS(ES+) m/e 367 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

10 Preparación de 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-(2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 13 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-metilfenilbórico. MS(ES+) m/z 347,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

Preparación de 4-[4-(2-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

20 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 13 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-clorofenilbórico. MS(ES+) m/z 367,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

Preparación de 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-(3-furanil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 13 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-furanilbórico. MS(ES+) m/z 323,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

30 Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

a) (3-nitropiridin-4-il)amina de etilo

Una solución consistente en 4-metoxi-3-nitropiridina (15,0 g, 97,3 mmol) con etilamina (46,5 mL de una solución

232

acuosa al 70%, 584 mmol) en etanol (30 mL) se agitó a 85 °C en un matraz sellado durante 2 hs. La eliminación de todos los elementos volátiles *in vacuo* proporcionó el compuesto del título (16,2 g, al 99 %). MS: $(M+H)^+ = m/z$ 168.

5 b) (3-Bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo

Una mezcla consistente en (3-nitropiridin-4-il)amina de etilo (11,76 g, 70 mmol) en ácido acético (140 mL) con acetato de sodio (28,7 g, 350 mmol) y bromo (13,44 g, 84 mmol) se agitó en un matraz sellado a 100 °C durante 18 hs.

10 La mayoría del disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se dividió en CH₂Cl₂ y agua y la capa acuosa se basificó con NaHCO₃. El extracto orgánico se lavó con agua, luego con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminaron todos los elementos volátiles *in vacuo*. El residuo se sometió a
15 cromatografía sobre gel de sílice eluido con acetato de etilo: hexano (2:8) para proporcionar el compuesto del título (10,4 g, al 60%). MS: $(M+H)^+ = m/z$ 246.

c) 5-Bromo-N⁴-etil-piridin-3,4-diamina

Se agitó una mezcla de (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo (7,0 g, 28,4 mmol) en ácido acético (100
20 mL) con hierro en polvo (<50 micrones, 9,51 g, 170 mmol) a 75 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y luego se diluyó con EtOAc:CH₂Cl₂ (1:4) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *in vacuo* y luego se
25 sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluido con acetato de etilo: metanol (96:4) para proporcionar el compuesto del título (5,68 g, al 92,7%). MS: $(M+H)^+ = m/z$ 216.

30 d) (7-Bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-
acetónitrilo

Se agitó una solución de 5-Bromo-N⁴-etil-piridin-3,4-diamina (5,68 g, 26,3 mmol) en cianoacetato de etilo (5,6 mL, 52,6 mmol) a 190 °C durante 1 h. El producto se cristalizó al enfriarse y con la adición de EtOAc (50 mL).

333

El sólido se recogió, se lavó con EtOAc luego se secó para proporcionar el compuesto del título (4,15 g, al 59%). MS: $(M+H)^+ = m/z$ 265.

5 e) 4-(7-Bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-[1,2,5]oxadiazolidin-3-ilamina

A una solución de (7-bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-acetonitrilo (3,2 g, 12,1 mmol) en metanol (40 mL) se le adicionó nitrato de sodio (1,67 g, 24,2 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó 2 hs luego se
10 ajustó a pH 12 con NaOH acuoso al 50%. A esto se le adicionó NH_2OH acuoso al 50% (33 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 hs. El sólido que se formó al enfriarse se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, al 67%). MS: $(M+H)^+ = m/z$ 309.

15 f) Éster terc-butílico de ácido [4-(7-bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-il]-carbámico

Se agitó una solución consistente en 4-(7-bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-[1,2,5]oxadiazolidin-3-ilamina (2,14 g, 6,95 mmol) en cloruro de metileno (10
20 mL) y piridina (20 mL) con dicarbonato di-t-butílico (2,27 g, 10,43 mmol) y DMAP (0,85 g, 6,95 mmol) a 90 °C en un tubo sellado durante 2,5 hs. Se adicionó dicarbonato di-t-butílico adicional (2,27 g, 10,43 mmol) y la agitación a 90 °C continuo durante 18 hs. La mezcla del producto se
25 dividió entre EtOAc y agua, las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua y luego con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y todas las sustancias volátiles se eliminaron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía en sílice EtOAc al 20% en hexano para proporcionar el
30 compuesto del título como un sólido blanquecino (1,60 g, al 58,4%). MS: $(M+H)^+ = m/z$ 409.

g) Éster terc-butílico de ácido [4-(1-etil-7- hidroxil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-il]-carbámico

A una solución éster terc-butílico de ácido [4-(7-
35 bromo-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-il]-

carbámico (205 mg, 0,5 mmol) en THF (4 mL) agitada a -78°C bajo N_2 se le adicionó $n\text{-BuLi}$ (0,5 mL de solución 2,5 M en hexano, 1,25 mmol). Esto se agitó a -78°C durante 20 min., luego se adicionó trimetilborato (168 μL , 1,5 mmol) con THF (1 mL). La agitación continuó durante 1,5 hs mientras se dejaba que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le adicionó una solución consistente en un 30% de H_2O_2 (1,1 mL) en NaOH 3N (0,35 mL) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc , luego se lavó con NaOH 1N (3X). El extracto acuoso combinado se acidificó con 6N de HCl y el producto se extrajo en EtOAc . El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y todos los elementos volátiles se eliminaron in vacuo para proporcionar el producto como un sólido naranja (144 mg, al 83%). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 347.

h) Éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-terc-butoxicarbonilamino-furazan-3-il)-1-etil-1H -imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

A una mezcla agitada de poliestireno de trifenilfosfina (2,4 g, 1,2 mmol/g, 2,88 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se le adicionó éster terc-butílico de ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (1,15 g, 5,76 mmol) seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,45 mL, 2,88 mmol). Después de 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se adicionó una solución de éster terc-butílico de ácido [4-(1-etil-7- hidroxil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-il]-carbámico (200 mg, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL). Esto se agitó 1,5 hs a 0°C , luego se filtró. La resina se lavó con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico combinado se lavó con 1 N de solución de NaOH luego con agua, se secó (Na_2SO_4) y se eliminaron todos los elementos volátiles. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluido con CH_3CN / H_2O /TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto como un sólido blanquecino (131 mg, al 43%). MS:

735

(M+H)⁺ = m/z 530.

i) Trifluoroacetato de 4-[1-Etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

Una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-
5 terc-butoxicarbonilamino-furazan-3-il)-1-etil-1H -
imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (130
mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) con TFA (0,75 mL) se
agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La
eliminación de todos los elementos volátiles seguida de
10 HPLC preparativa (eluido con CH₃CN / H₂O) proporcionó el
compuesto del título (80 mg, al 97%). MS: (M+H)⁺ = m/z 330.

Ejemplo 18

Preparación de trifluoroacetato de 1-[2-(4-amino-
furazan-3-il)-1-etil-4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-
15 c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

a) 5-Bromo-2-cloro-N⁴-etil-piridin-3,4-diamina

A una solución de (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina
de etilo (22,0 g, 89,4 mmol) en HCl concentrado (250 mL) se
le adicionó en porciones dihidrato de cloruro de estaño(II)
20 (60,5 g, 270 mmol). La mezcla se agitó 1 hora a temperatura
ambiente, luego se vertió sobre hielo (300 g). Se adicionó
EtOAc (500 mL) y se basificó la mezcla con NaOH. Las capas
se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua y
luego con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminaron todos
25 los elementos volátiles. El residuo se purificó mediante
cromatografía en sílice eluido con EtOAc al 25%, hexanos al
75% para proporcionar el compuesto del título (17,8 g, al
80%). MS(ES+) m/z 250 [M+H]⁺

b) N-(5-Bromo-2-cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-
30 cianoacetamida

A una solución de 5-bromo-2-cloro-N⁴-etil-piridin-3,4-
diamina (17,7 g, 70,9 mmol) en DMF (100 mL) agitada a 0 °C
se le adicionó ácido cianoacético (9,06 g, 106 mmol), N-
metil morfolina (39 mL, 350 mmol) y EDCI (20,3 g, 106
35 mmol). Se eliminó el baño de enfriamiento y continuó la

236

agitación durante 3 hs. Se adicionó EtOAc (300 mL) y la mezcla resultante se lavó con agua y luego con salmuera. La cristalización de EtOAc / hexanos proporcionó el compuesto del título (22,5 g, cuantitativo). MS(ES+) m/z 317 [M+H]⁺

5 c) (7-Bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-acetonitrilo

Una solución de N-(5-bromo-2-cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-cianoacetamida (35,6 g, 112 mmol) en ácido acético (300 mL) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Se
10 eliminaron todos los elementos volátiles para proporcionar el compuesto del título para su utilización tal como está en la siguiente etapa (29,5 g). MS(ES+) m/z 299 [M+H]⁺

d) (7-Bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-hidroxiimino-acetonitrilo

15 A una mezcla de (7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-acetonitrilo (29,5 g, 98 mmol) en HCl 2N (400 mL) se le adicionó a temperatura ambiente nitrato de sodio (14,0 g, 203 mmol) porción a porción a lo largo de 20 minutos. Después de agitar 30 minutos
20 adicionales, el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título que se usa tal como está en la siguiente etapa (32 g, cant.). MS(ES+) m/z 328 [M+H]⁺

e) 4-[7-Bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina
25

Una solución de (7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-hidroxiimino-acetonitrilo (98 mmol, compuesto en crudo de la etapa previa) en THF (250 mL) con TEA (40 mL) y hidroxilamina al 50% en agua (16 mL)
30 se agitó en un matraz sellado a 90 °C durante 1,5 hs. La solución se enfrió a temperatura ambiente, luego se dividió en EtOAc y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se eliminaron todos los elementos volátiles. El residuo se disolvió en dioxano (200 mL) con TEA (35 mL) y
35 se agitó en un matraz sellado a 150 °C durante 1,5 hs. El

disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo del cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (17,3 g, al 51% para tres etapas). MS(ES+) m/z 343 [M+H]⁺.

f) 1,1-Dimetiletil [4-(7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il]carbamato

Una solución consistente en 4-(7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina (8,5 g, 24,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (140 mL) y piridina (70 mL) con dicarbonato di-*t*-butílico (21,54 g, 98,8 mmol) y DMAP (3,01 g, 24,7 mmol) se agitó a 85 °C en un matraz sellado durante 1 h. La mezcla de producto se dividió en EtOAc y HCl 1N, las capas separadas y el extracto orgánico se lavaron con HCl 1N luego con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminaron todos los elementos volátiles *in vacuo*. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido beis (5,06 g), MS (ES+) m/z 443(M+H)⁺. El licor madre se evaporó hasta la sequedad y se trató con ácido trifluoroacético al 2% en diclorometano (100 mL) durante 20 hs. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, luego se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y todos los elementos volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se cromatografió en sílice (EtOAc al 20% en hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,45 g). MS(ES+) m/z 443 [M+H]⁺ El peso combinado del compuesto del título fue de 8,55 g (al 78%).

g) Ácido 4-Cloro-2-[4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxílico

A una solución éster terc-butílico de ácido [4-(7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)furazan-3-il]-carbámico (1,0 g, 2,25 mmol) en THF seco agitada a -78 °C bajo N₂ se le adicionó *n*-Butil litio (2,7 mL de solución 2,5 M en hexanos, 6,75 mmol), rápidamente, gota a

238

gota. Esto se agitó 1 minuto, luego se hizo burbujear CO₂ a través de la solución durante 30 minutos mientras la temperatura se mantenía a -78 °C. Se permitió que la mezcla se entibiara a temperatura ambiente y luego se dividió en EtOAc y 1 N de HCl. El extracto orgánico se lavó con agua, luego con salmuera y se secó (Na₂SO₄). La solución orgánica se hizo pasar a través de un tapón de sílice, entonces se eliminaron los elementos volátiles *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (620 mg, al 67%). MS: (M+H)⁺ = m/z 409.

h) Éster terc-butílico de ácido (4-{7-[1-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)metanoil]-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-a]piridin-2-il}furazan-3-il)carbámico

Una mezcla consistente en ácido 4-cloro-2-[4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxílico (410 mg, 1 mmol), éster tert-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico (327 mg, 2 mmol), HOAT (272 mg, 2 mmol), EDCI (383 mg, 2 mmol) y N-metil morfolina (2 mL) en DMF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 hs. La mezcla se dividió en EtOAc y 1 N HCl. El extracto orgánico se lavó con agua, luego con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminaron todos los elementos volátiles *in vacuo*. La cromatografía en sílice (eluido con EtOAc al 75%, hexanos al 25%) proporcionó el compuesto del título (375 mg, al 81%). MS: (M+H)⁺ = m/z 577.

i) Éster terc-butílico de ácido (4-{7-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-ilmetil)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}furazan-3-il)carbámico

Una mezcla consistente en éster terc-butílico de ácido (4-{7-[1-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)metanoil]-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-a]piridin-2-il}furazan-3-il)carbámico (100 mg, 0,17 mmol), ácido 3-clorofenilbórico (53 mg, 0,34 mmol) y

339

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (25 mg) en tolueno (2,3 mL) con EtOH (0.25 mL) y 2 M de solución acuosa de Na₂CO₃ (0,30 mL) se agitó a 90 °C durante 18 hs en un tubo sellado. La solución orgánica se separó y se sometió a
5 cromatografía en sílice (eluido con EtOAc al 60%, hexanos al 40%) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, al 86%). MS: (M+H)⁺ = m/z 653.

j) Trifluoroacetato de 1-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-
10 amino-pirrolidin-1-il)-metanona

Una solución de éster terc-butílico de ácido {4-[7-((S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-ilmetil)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]furazan-3-il}carbámico (130 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) con TFA (1
15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los elementos volátiles se eliminaron y el residuo se purificó mediante HPLC (gradiente acetonitrilo agua TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (61 mg, al 68%). MS: (M+H)⁺ = m/z 453.

20 Ejemplo 19

Preparación de hidrocloreuro de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona

El compuesto del título se preparó en una forma
25 análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenil-bórico por ácido fenilbórico en la etapa (i) y triturando con HCl 4N/dioxano. MS(ES+) m/z 419,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

Preparación de hidrocloreuro de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-1-etil-4-tiofen-3-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona

El compuesto del título se preparó en una forma
análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-tienilfenilbórico en la etapa
35 (i) y triturando con HCl 4N/dioxano. MS(ES+) m/z 425,0

340

[M+H]⁺.

Ejemplo 21

Preparación de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-1-etil-4-piridin-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona

5

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-piridilbórico en la etapa (i). MS(ES⁺) m/z 420,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 22

Preparación de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-1-etil-4-piridin-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona

15 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-piridilbórico en la etapa (i). MS(ES⁺) m/z 420,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

Preparación de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-1-etil-4-furan-3-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona

20

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-furanilbórico en la etapa (i). MS(ES⁺) m/z 409,0 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 24

Preparación de trifluoroacetato de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-4-cloro-1-etil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

30

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 con la excepción de que se omite la etapa (i). MS(ES⁺) m/z 409,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

Preparación de trifluoroacetato de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-4-(1H-pirrol-2-il)]-1-etil-1-H-imidazo[4,5-

35

c]piridin-7-il)-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-pirrolbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 408,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

Preparación de trifluoroacetato de 1-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-metoxifenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 449,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

Preparación de trifluoroacetato de 1-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-furan-2-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-furanilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 409,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

Preparación de 2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al a del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-propanol en la etapa (i). MS(ES+) m/z 518,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

Preparación de 2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a

322

la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-propanol en la etapa (h). MS(ES+) m/z 552,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 30

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2,3-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-propanol en la etapa (h) y el ácido clorofenilbórico por ácido 2,3-diclorofenilbórico en la
15 etapa (i) MS(ES+) m/z 588,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-propanol en la etapa (h) y el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-clorofenilbórico en la etapa
25 (i) MS(ES+) m/z 552,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-hidroxi-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-
30 amida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-amino-3-(4-clorofenil)-1-propanol en la etapa (h) y el ácido 3-

clorofenilbórico por ácido 2-hidroxifenilbórico en la etapa (i) MS(ES+) m/z 534,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h). MS(ES+) m/z 453,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-fenil-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido fenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 419,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido 5-cloro-2-tienilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 459,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(2-amino-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-aminofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 434,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-amino-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-aminofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 434,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-bromo-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-bromofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 497,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(1-naftalenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-

clorofenilbórico por ácido 1-naftilbórico en la etapa (i).
MS(ES+) m/z 469,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-
5 3-il)-4-(tiofen-2-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-
ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a
la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del
ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-
10 amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-
clorofenilbórico por ácido 2-tienilbórico en la etapa (i).
MS(ES+) m/z 425,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-
15 3-il)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a
la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del
ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-
20 amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y ácido 3-
clorofenilbórico por ácido 1,3-benzodioxol-5-ilbórico en la
etapa (i). MS(ES+) m/z 463,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-furazan-
25 3-il)-4-(3,5-dicloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a
la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del
ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-
30 amino-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (h) y el ácido 3-
clorofenilbórico por ácido 3,5-diclorofenilbórico en la
etapa (i). MS(ES+) m/z 487,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-
35 pirrolidinil)carbonil]-4-(4-bifenilil)-1-etil-1H-

imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-bifenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 495,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)1-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo por 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-5-nitro-4-piridinamina en la etapa (a). MS(ES+) m/z 479,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(2,4-diclorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2,4-diclorofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 407,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

Preparación de trifluoroacetato de 2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-hidroxifenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 435,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(2-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a

34A

la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-clorofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 453,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

5 Preparación de trifluoroacetato de 2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil}metanol

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 449,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

15 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido fenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 433,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

25 Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-metilfenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 433,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

30 Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

35 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico

por ácido 2,5-diclorofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 487,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(1-benzotien-2-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 1-benzotien-2-ilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 475,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-[4-(metiloxi)fenil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-metoxifenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 449,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(4-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-clorofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 453,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-N-(2-[(fenilmetil)amino]etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo por 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-5-nitro-4-piridinamina en la etapa (a) y éster terc-butílico de

ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil (2-aminoetil)(fenilmetil)carbamato en la etapa (h). MS(ES+) m/z 543,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

5 Preparación de trifluoroacetato de 3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]}-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 3-hidroxifenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 435,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

15 Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]}-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-cianofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 444,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 58

Preparación de 1-[2-(4-amino-furazan-3-il)-4-fenil-1-piperidin-4-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo por 1,1-dimetiletil 4-[(3-bromo-5-nitro-4-piridinil)amino]-1-piperidincarboxilato en la etapa (a) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido fenilbórico. MS(ES+) m/z 474,0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 59

Preparación de trifluoroacetato de 4-(4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil)carbonil]}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga a

300

la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (h). MS(ES+) m/z 467,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 60

Preparación de trifluoroacetato de 4-(4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (h) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido 2,5-diclorofenilbórico en la
15 etapa (i). MS(ES+) m/z 501,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil-N-[3-(dimetilaminopropil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo por 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)-5-nitro-4-piridinamina en la etapa (a) y éster terc-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (h). MS(ES+) m/z 496,4 [M+H]⁺.
25

Ejemplo 62

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

30 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 1-H-pirrol-2-ilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 408,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

35 Preparación de trifluoroacetato 4-[7-[(3-amino-1-

251

pirrolidinil)carbonil]-4-(4-bromofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo el ácido 3-clorofenilbórico por ácido 4-bromofenilbórico en la etapa (i). MS(ES+) m/z 497,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

Preparación de 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1-(4-piperidinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 18 sustituyendo (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo por 1,1-dimetiletil 4-[(3-bromo-5-nitro-4-piridinil)amino]-1-piperidincarboxilato en la etapa (a) y ácido 3-clorofenilbórico por ácido fenilbórico. MS(ES+) m/z 474,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol

A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 53 (140 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a -78 °C se le adicionó gota a gota tribromuro de boro (2,1 mL de una solución 1 M en cloruro de metileno, 2.1 mmol). La mezcla de reacción se evaporó tres veces a partir de metanol. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente acetonitrilo/agua con TFA al 0.1%) proporcionó el compuesto del título (51 mg, al 56%). MS: (M+H)⁺ = m/z 435.

Ejemplo 66

Preparación de trifluoroacetato de 2-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-4-clorofenol

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la de la preparación del compuesto del Ejemplo 65

352

sustituyendo el compuesto del Ejemplo 53 con 4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina. MS: $(M+H)^+ = m/z$ 469.

5 Ejemplo 67

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

10 a) Éster etílico de ácido 6-cloro-4-isopropilamino-5-nitro-nicotínico

15 A una solución de éster etílico de ácido 4,6-dicloro-5-nitro-nicotínico (1,305 g, 4,92 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0 °C se le adicionó isopropilamina (0,755 mL, 5,41 mmol). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h, momento en el que se concentró in vacuo para proporcionar el producto como un sólido de color naranja (1,397 g, rendimiento de 99%). MS(ES+) m/z 288,2 $[M+H]^+$

b) Éster etílico de ácido 4-isopropilamino-5-nitro-6-fenil-nicotínico

20 Una solución del compuesto del Ejemplo 67(a) (708 mg, 2,46 mmol), ácido fenilbórico (600 mg, 4,92 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (173 mg, 0,246 mmol) en dioxano (23 mL) se trató con carbonato de sodio (solución acuosa 2 M, 3,94 mL, 7,88 mmol). La mezcla
25 bifásica resultante se agitó vigorosamente en un tubo sellado 100 °C por 3,5 hs. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se purificó en gel de sílice (50:1 → 30:1 diclorometano/metanol) para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón
30 claro (739 mg, rendimiento de 91%). MS(ES+) m/z 330,2 $[M+H]^+$

c) Éster etílico de ácido 5-amino-4-isopropilamino-6-fenil-nicotínico

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 67(b) (735 mg,

2.23 mmol) y paladio en carbono (10 % en peso, 20 mg) en etanol absoluto (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno gaseoso (1 atm) durante 16 hs, momento en el que el matraz se lavó con argón. El catalizador se eliminó
5 filtrándolo sobre una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto como un aceite amarillo oscuro (639 mg, rendimiento de 96%). MS(ES+) m/z 300,2 [M+H]⁺

d) Éster etílico de ácido 5(2-ciano-etanoilamino)-4-
10 isopropilamino-6-fenil-nicotínico

Una solución del compuesto del Ejemplo 67(c) (635 mg, 2,12 mmol), ácido cianoacético (451 mg, 5,30 mmol), 4-metilmorfolina (1,17 mL, 1,06 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se trató con hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-
15 3-etilcarbodiimida (1,016 g, 5,30 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo argón a 45 °C durante 3 horas. Después la reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con una solución de bicarbonato
20 de sodio acuoso saturado (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), salmuera (1 x 50 mL), y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto (723 mg, rendimiento de 93%) como un aceite marrón pálido. MS(ES+) m/z 367,4 [M+H]⁺

25 e) Éster etílico de ácido 2-cianometil-1-isopropil-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-carboxílico

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 67(d) (723 mg, 1,97 mmol) y ácido acético (15 mL) se agitó en un tubo sellado a 100 °C durante 1 hora. La concentración *in vacuo*,
30 seguida de cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto (500 mg, rendimiento de 73%) como un sólido de color marfil. MS(ES+) m/z 349,2 [M+H]⁺

f) Éster etílico de ácido 2-(1-ciano-1-hidroxiimino-metil)-1-isopropil-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-

54

carboxílico

A una solución del compuesto del Ejemplo 67(e) (530 mg, 1,52 mmol) en ácido acético (11 mL) y agua (1,5 mL) se le adicionó nitrato de sodio (210 mg, 3,04 mmol), porción a porción a lo largo de 2 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs, momento en el que se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL). El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración *in vacuo*, proporcionó el producto (574 mg, rendimiento de 100%) como un sólido amarillo claro. MS(ES+) m/z 378,4 [M+H]⁺

g) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 67(f) (574 mg, 1,52 mmol), trietilamina (2 mL, 14,3 mmol), e hidroxamina (solución de 50% en peso en agua, 0,120 mL, 1,96 mmol) en dioxano (30 mL) se calentó en un tubo sellado a 110 °C durante 6 hs. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *in vacuo*, y se purificó en gel de sílice (50:1 → 30:1 diclorometano/metanol) para proporcionar el producto (445 mg, rendimiento de 74%) como un sólido amarillo pálido. MS(ES+) m/z 393,4 [M+H]⁺

h) ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxílico

A una solución del compuesto del Ejemplo 67(g) (440 mg, 1,12 mmol) en 4:1 metanol/tetrahidrofurano se le adicionó 6 N de solución acuosa de hidróxido de sodio (2,75 mL, 16,5 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se concentró *in vacuo* y se diluyó con agua (20 mL). El pH se ajustó a 7 mediante la adición de 6 N de ácido hidroclicórico (2,75 mL), y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo

355

(3 x 25 mL). Los extractos orgánicos concentrados se lavaron con salmuera (1 x 15 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el producto (380 mg, rendimiento de 93%) como un sólido amarillo claro. MS(ES+) m/z 365,2 [M+H]⁺

i) 1,1-Dimetiletil (1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-il]carbonil}-3-pirrolidinil)carbamato

A una solución del compuesto del Ejemplo 67(h) (64 mg, 0,176 mmol), éster terc-butílico de ácido pirrolidin-3-il-carbámico (66 mg, 0,352 mmol), 4-metilmorfolina (0,1 mL, 0,909 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (48 mg, 0,352 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se le adicionó hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (68 mg, 0,352 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo argón a 45 °C durante 2,5 hs, momento en el que se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 1 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación en gel de sílice (20:1 → 10:1 diclorometano/metanol) proporcionó el producto (85 mg, rendimiento de 91%) como un aceite amarillo pálido que se solidificó al dejarlo reposar. MS(ES+) m/z 533,6 [M+H]⁺

j) 4-[7-[(3-Amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-(1-metiletil)-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 67(i) (85 mg, 0,160 mmol) en diclorometano 3 mL se trató con ácido trifluoroacético (0,6 mL, 7,79 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, momento en el cual se diluyó con tolueno (5 mL) y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto (96 mg, rendimiento de 91%) como un sólido de color tostado pálido. MS(ES+) m/z 433,6 [M+H]⁺

256

Ejemplo 68

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a) y el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por N,1-dimetil-3-pirrolidinamida en la etapa (i). MS(ES+) m/z 461,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 69

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-(4-aminobutil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 1,1-dimetiletil (4-aminobutil)carbamato en la etapa (a). MS(ES+) m/z 462,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

20 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-(4-aminobutil)-7-[[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 1,1-dimetiletil (4-aminobutil)carbamato en la etapa (a) y el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 476,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

30 Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-aminobutil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-N-(2-[(fenilmetil)amino]etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 1,1-

dimetiletil (4-aminobutil)carbamato en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil (2-aminoetil)(fenilmetil)carbamato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 526,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 72

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-N-3-pirrolidinil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida;

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino 1-pirrolidincarboxilato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 433,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

15 Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-([3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 447,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

25 Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-(3-aminopropil)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 1,1-dimetiletil (4-aminobutil)carbamato en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por etanolamina en la etapa (i). MS(ES+) m/z 421,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

Preparación de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-

metiletil)-4-fenil-N-2-propen-1-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo el éster *terc*-butílico del
5 ácido pirrolidin-3-il-carbámico por alquilamina en la etapa (i) y omitiendo la etapa (j). MS(ES+) m/z 404,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

Preparación de hidrocloreuro de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-4-fenil-
10 1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster *terc*-butílico del ácido
15 pirrolidin-3-il-carbámico por 3-(4-morfolinil)-1-propanoamina en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 477,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

Preparación de hidrocloreuro de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-
20 fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster *terc*-butílico del ácido
25 pirrolidin-3-il-carbámico por 2-(1H-imidazol-4-il)etanoamina en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 444,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-
30 4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por
35 etilamina en la etapa (a) y el éster *terc*-butílico del

ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 3-(4-metil-1-piperazinil)-1-propanamina en la etapa (i). MS(ES+) m/z 490,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

- 5 Preparación de trifluoroacetato de N-(1-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil)-3-pirrolidinil)-N-metilacetamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por N-metil-N-3-pirrolidinilacetamida en la etapa (i). MS(ES+) m/z 475,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

- 15 Preparación de hidrocloruro de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 435,0 [M+H]⁺.

- 25 Ejemplo 81

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-N-3-pirrolidinil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por ciclopentilamina en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 3-amino 1-pirrolidincarboxilato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 459,2 [M+H]⁺.

- 35 Ejemplo 82

360

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por ciclopentilamina en la etapa (a). MS(ES+) m/z 459,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-ciclopentil-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por ciclopentilamina en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletilmetil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 473,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

Preparación de hidrocloruro de (3R)-1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-pirrolidinol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por (3R)-3-pirrolidinol en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 420,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-1,3-il-carbámico por N,N-dietil-1,3-propanodiamina en la etapa (i). MS(ES+) m/z 463,0 [M+H]⁺.

261

Ejemplo 86

Preparación de hidrocloruro de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 3-(2-metil-1-piperidinil)-1-propanoamina en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y
10 CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 489,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 4-fluoroanilina en la etapa (a). MS(ES+) m/z 485,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

20 Preparación de trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 4-fluoroanilina en la etapa (a) y el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletilmetil(2-aminoetil)carbamato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 459,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

30 Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-(4-aminofenil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 1,1-dimetiletil (4-aminofenil)carbamato en la etapa (a).

35

362

MS(ES+) m/z 482,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]carbonil]-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por 2,2,2-trifluoroetilamina en la etapa (a) y el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por N,N-dimetil-3-pirrolidinamina en la etapa (i). MS(ES+) m/z 501,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

Preparación de trifluoroacetato de 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a) y el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-(1-metil-2-pirrolidinil)etanamina en la etapa (i). MS(ES+) m/z 461,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

Preparación de trifluoroacetato de 1-(1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil]-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a) y el éster terc-butilico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona en la etapa (i). MS(ES+) m/z 550,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

Preparación de hidrocloreuro de 1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-

il]carbonil)-3-piperidincarboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 3-piperidincarboxamida en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 461,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-amino-2-hidroxi-10 propil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a) y el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 5-(aminometil)-2,2 dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato en la etapa (i). MS(ES+) m/z 423,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

Preparación de hidrocloreuro de N-(2-amino-3-hidroxi-20 propil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 1,1-dimetiletil 4-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 423,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

Preparación de hidrocloreuro de (4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil)-2-piperazinil)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butílico del ácido

pirrolidin-3-il-carbámico por 2-[(metiloxi)metil]piperazina en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH_2Cl_2 por BCl_3 3M en MeOH en la etapa (j). MS(ES+) m/z 449,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 97

- 5 Preparación de hidrocloreuro de 4-[1-etil-7-([3-[(metiloxi)metil]-1-piperazinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67 sustituyendo isopropilamina por etilamina en la etapa (a), el éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-il-carbámico por 2-[(metiloxi)metil]piperazina en la etapa (i) y ácido trifluoroacético y CH_2Cl_2 por HCl 4N/dioxano en la etapa (j). MS(ES+) m/z 463,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98

- 15 Preparación de hidrocloreuro de 4-(1-metil-7-([3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

a) (Z)-2-Nitro-1-feniletanamina

Se adicionó trietilamina (8,4 mL, 0,06 mol) a una solución de metoxilamina-HCl (5,2 g, 0,0625 mol) en dimetilformamida (100 mL) a 0°C en un baño de hielo. Se adicionó β -nitroestireno (7,50 g, 0,05 mol) y se agitó a 0°C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se eliminó el precipitado por filtración y se lavó el sólido con una pequeña cantidad de DMF. Se colocó el filtrado combinado en un embudo de adición y se adicionó gota a gota a lo largo de 30 minutos a t-butoxido de potasio (16,8 g, 0,15 mol) en DMF (150 mL) a 0°C. Se retiró el baño y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió repentinamente con NH_4Cl saturado (50 mL). El volumen de reacción se redujo a la mitad in vacuo y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar el material deseado como un sólido

26

de color amarillo (7,6 g, al 93%). MS(ES+) m/e 165 [M+H]⁺.

b) Dietil {[(2-nitro-1-feniletil)amino]metilideno}propanodioato

Se adicionó malonato de dietilo (17 mL, 0,09 mol) al
5 compuesto del Ejemplo 98(a) en trietilamina (30 mL) en una
botella presurizada. La reacción se colocó en un baño de
aceite a 120°C y se mantuvo durante 1 hora. Se retiró del
calor y se concentró *in vacuo*. Se disolvió el residuo en
CH₂Cl₂ (50 mL) caliente y se adicionó acetato de
10 etilo/hexano al 8% (200 mL). Se dejó enfriar a temperatura
ambiente y luego se colocó en un baño de aceite durante 1
hora. Se recogió el precipitado y se lavó con acetato de
etilo/hexano al 8% frío. Se secó bajo vacío para
proporcionar el material deseado como un sólido amarillo
15 (7,7 g, al 80%). MS(ES+) m/e 335 [M+H]⁺.

c) 4-Hidroxi-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo

El compuesto del Ejemplo 98(b) en éter difenílico (70
mL) se calentó hasta 260°C durante 20 minutos con
20 agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, se
diluyó con hexano (70 mL) y se recogió el precipitado
resultante. Se enjuagó con hexano y el precipitado se secó
bajo vacío para proporcionar el producto deseado como un
sólido blanquecino (7,60 g, al 81%). MS(ES+) m/e 289
25 [M+H]⁺.

d) 4-Cloro-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo

El compuesto del Ejemplo 98(c) y POCl₃ (7 mL) se
calentó en una botella presurizada durante 1 hora a 115 °C.
30 Los elementos volátiles se eliminaron *in vacuo* después de
dejar que la reacción se enfriara hasta temperatura
ambiente. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se filtró a
través de un tapón de gel de sílice, se lavó aplicando
CH₂Cl₂ adicional (800 mL). El disolvente se eliminó *in*

266

vacuo para proporcionar el producto deseado como un aceite que se solidificó al reposar (3,10 g, al 96%). MS(ES+) m/e 307 [M+H]⁺.

5 e) 4-(Metilamino)-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo

Al compuesto del Ejemplo 98(d) y Et₃N (0,75 mL, 3,60 mmol) en etanol (30 mL) se adicionó una solución de MeNH₂ en THF (1,80 mL, 2,0 M, 3,60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 hs, se eliminó el
10 disolvente *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc y se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 5%. El disolvente se eliminó para proporcionar el producto deseado como un sólido (0,88 g, al 98%). MS(ES+) m/e 302 [M+H]⁺.

15 f) 5-Amino-4-(metilamino)-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 98(e) en EtOH (30 mL) se le adicionó Pd/C al 10% (0,1 g). El recipiente de reacción se equipó con un matraz de H₂ y se calentó a
20 45°C durante 18 hs. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se purgó el H₂. Se adicionaron Celite y CH₂Cl₂ adicional a la mezcla. Los materiales sólidos se eliminaron por filtración. Los sólidos se lavaron con MeOH/CH₂Cl₂ al 5%. El disolvente se
25 eliminó del filtrado combinado para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (0,81 g, al 100%). MS(ES+) m/e 272 [M+H]⁺.

g) Ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-metil-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-carboxílico

30 Este compuesto se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 67(h), con la excepción de que se sustituye el compuesto del Ejemplo 98(f) por el compuesto del Ejemplo 67(g). MS(ES+) m/z 337 [M+H]⁺

367

h) 1,1-Dimetiletil (1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-pirrolidinil)metilcarbamato

Este compuesto se preparó de manera análoga a la
5 preparación del Ejemplo 67(i), con la excepción de que se
sustituye el éster terc-butilico de ácido pirrolidin-3-il-
carbámico por éster dimetil-etílico de ácido metil-
pirrolidin-3-il-carbámico. MS(ES+) m/z 519 [M+H]⁺

i) Hidrocloruro de 4-(1-metil-7-([3-(metilamino)-1-
10 pirrolidinil]carbonil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-
il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a
la preparación del compuesto del Ejemplo 67(j), con la
excepción de que se sustituye el compuesto del Ejemplo
15 67(i) por el compuesto del Ejemplo 98(h) y se sustituye el
ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ por HCl 4N/dioxano.
MS(ES+) m/z 419 [M+H]⁺

Ejemplo 99

Preparación de hidrocloruro de 4-(7-([3-amino-1-
20 pirrolidinil]carbonil)-1-metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a
la del Ejemplo 98 sustituyendo 1,1-dimetiletil metil(3-
pirrolidinil)carbamato por 1,1-dimetiletil 3-
25 pirrolidinilcarbamato en la etapa (h). MS(ES+) m/z 405,0
[M+H]⁺.

Ejemplo 100

Preparación de hidrocloruro de 4-(1-butil-7-([3-
30 (metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-4-fenil-1H-
imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma
similar a la del Ejemplo 98 sustituyendo metilamina por
butilamina en la etapa (e) MS(ES+) m/z 461,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

35 Preparación de hidrocloruro de 4-(7-([3-amino-1-

360

pirrolidinil)carbonil]-1-butyl-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 98 sustituyendo metilamina por butilamina en la etapa (e) y 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato por 1,1-dimetiletil 3-pirrolidinilcarbamato en la etapa (h). MS(ES+) m/z 447,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

10 Preparación de trifluoroacetato de N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-4-piperidincarboxamida

a) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de etilo

15 Este compuesto se preparó de manera análoga a la del compuesto del Ejemplo 67(a) al 67(g), con la excepción de que se sustituye isopropilamina por etilamina. MS(ES+) m/z 379 [M+H]⁺

20 b) 2-[4-({[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de etilo

Una solución consistente en el compuesto del Ejemplo 102(a) (24,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (140 mL) y piridina (70 mL) con dicarbonato di-t-butilico (21,54 g, 98,8 mmol) y DMAP (3,01 g, 24,7 mmol) se agitó a 85 °C en un matraz sellado durante 1 hora. La mezcla de producto se dividió en EtOAc y HCl 1N, las capas separadas y el extracto orgánico se lavaron con HCl 1N luego con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se eliminaron todos los elementos volátiles in vacuo. El residuo sólido se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto deseado como un sólido beis. MS(ES+) m/z 479 [M+H]⁺

c) Ácido 2-[4-({[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-

261

c]piridin-7-carboxílico

Este compuesto se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 67(h), con la excepción de que se sustituye el compuesto del Ejemplo 67(g) por el compuesto del Ejemplo 102(b). MS(ES+) m/z 451 [M+H]⁺

d) 1,1-Dimetiletil [4-(7-amino-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il]carbamato

A una suspensión del compuesto de 102(c) (0,14 g, 0,30 mmol) en tolueno (5 mL) a Tase le adicionó Et₃N (63 uL, 0,45 mmol) seguido de difenilfosforilazida (65 uL, 0,30 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos y luego a reflujo durante 1 hora. Se adicionó agua (0,5 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 24 hs. Después de dejar que la reacción se enfriara hasta TA, el disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con H₂O (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL). La cromatografía rápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2-5%, gel de sílice) proporcionó 0,07 g (al 55%) del compuesto deseado. MS(ES+) m/z 422 [M+H]⁺

e) Fenilmetil 4-[[[2-[4-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]amino]carbonil]-1-piperidincarboxilato

Una solución del compuesto de 102(d) (0,14 g, 0,33 mmol) en THF (3 mL), piridina (0,1 mL) y fenilmetil 4-(clorocarbonil)-1-piperidincarboxilato (0,14 g, 0,50 mmol) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriarla hasta TA, el solvente se eliminó in vacuo. La cromatografía rápida (CH₃OH/CH₂Cl₂ al 2%, gel de sílice) proporcionó 0,11 g (al 50%) del compuesto deseado. MS(ES+) m/z 667 [M+H]⁺

f) Trifluoroacetato de N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-4-piperidincarboxamida

370

A una solución de 102(e) (0,05 g, 0,075 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) a -5 °C se le adicionó BBr₃ (1 mL, 1,0 M en CH₂Cl₂, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego a TA durante 1 hora. La mezcla se
 5 diluyó con MeOH (5 mL) y el disolvente se evaporó in vacuo. El residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (gradiente acetonitrilo agua + TFA al 0,1%) para proporcionar 0,018 g (al 33%) del compuesto del título. MS(ES+) m/z 433 [M+H]⁺

10 Ejemplo 103

Preparación de trifluoroacetato de N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-N'-3-pirrolidinilurea

a) 1,1-Dimetiletil 3-((((2-[4-(((1,1-
 15 dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)amino)carbonil)amino)-1-pirrolidincarboxilato

Se adicionó DPPA (53 uL) gota a gota a una mezcla del compuesto del Ejemplo 102(c) (100 mg, 0,20 mmol) y Et₃N (37
 20 uL) en tolueno (2 mL) a TA. Después de transcurridos 30 minutos a TA, la reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta TA. 1,1-Dimetiletil 3-amino-1-pirrolidincarboxilato (62 mg) se adicionó al precipitado Amarillo resultante y la mezcla se agitó a TA
 25 durante la noche, se calentó hasta 90 °C durante 3 hs y se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con ácido tartárico acuoso al 10%, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente seguida de la purificación del residuo
 30 mediante cromatografía rápida (MeOH/CH₂Cl₂ al 5%, gel de sílice) proporcionó 133 mg del material deseado como un sólido amarillo claro.

b) N-[2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-N'-3-pirrolidinilurea

321

Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 103(a) y TFA (0,5 mL) en CH₂Cl₂ a TA durante 1 hora. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se mezcló en forma azeotrópica a partir de tolueno. El compuesto del título se
 5 aisló mediante HPLC de fase inversa (H₂O/CH₃CN/TFA al 0,1%) para proporcionar 40 mg del compuesto del título como un compuesto de color marrón claro. MS(ES⁺) m/z 434,4 [M+H]⁺

Ejemplo 104

Preparación de trifluoroacetato de 3-amino-N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-pirrolidincarboxamida
 10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la preparación del compuesto del Ejemplo 103 con la excepción de que se sustituye 1,1-dimetiletil 3-amino-1-
 15 pirrolidincarboxilato por 1,1-dimetiletil 3-pirrolidinilcarbamato. MS(ES⁺) m/z 434,2 [M+H]⁺

Ejemplo 105

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina
 20

a) [2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metanol

A la solución del compuesto del Ejemplo 67(g) (0,50 g, 1,32 mmol) en THF (10 mL) en un baño de hielo se adicionó
 25 gota a gota a una solución de LAH (2,64 mL, 1M en THF, 2,64 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se enfrió repentinamente mediante la adición secuencial gota a gota de agua (100 uL), NaOH al 15% (100 uL) y agua (300 uL). La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos y
 30 luego se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto deseado (0,42 g, al 93%). MS(ES⁺) m/z 337 [M+H]⁺.

b) 4-[7-(Clorometil)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

372

El compuesto del Ejemplo 105(a) en CH₂Cl₂ (30 mL) y SOCl₂ (13,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hs. Se adicionó DMF (0,5 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se adicionó una solución de 6N de HCl y la reacción se agitó durante 0,5 hs. El material deseado se aisló mediante filtración para proporcionar 0,72 g del compuesto deseado como un sólido. MS(ES+) m/z 355 [M+H]⁺

c) Trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo de 105(b) (50 mg, 0,13 mmol) y 1-metilpiperizina (0,52 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agitó a TA durante 18 hs. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (15 mL), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó in vacuo. El compuesto del título se aisló como un sólido (29 mg) mediante HPLC preparativa de fase inversa (gradiente acetonitrilo agua + TFA al 0,1%). MS(ES+) m/z 419 [M+H]⁺

Ejemplo 106

Preparación de N-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metil]-N,1-dimetil-4-piperidinamina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por N,1-dimetil-4-piperidinamina en la etapa (c) y omitiendo la purificación por HPLC de fase inversa preparativa. MS(ES+) m/z 447,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-[[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]metil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por 1,1-dimetiletil metil(3-pirrolidinil)carbamato en la etapa (c). MS(ES+) m/z 419,0 [M+H]⁺.

277

Ejemplo 108

Preparación de trifluoroacetato de (3-amino-2,2-dimetilpropil){[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metil}amina

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por 2,2-dimetiletil-1,3-propanodiamina en la etapa (c). MS(ES+) m/z 421,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

- 10 Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-{[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]metil}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por N,N-dimetiletil-3-pirrolidamina en la etapa (c). MS(ES+) m/z 433,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

- 20 Preparación de 4-(7-{[(3S)-3-amino-1-pirrolidinil]metil}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por (3R)-3-pirrolidinamida en la etapa (c) y omitiendo la purificación por HPLC preparativa de fase inversa. MS(ES+) m/z 405,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

Preparación de 4-[1-etil-7-(hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- 30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por hexahidro-1H-1,4-diazepina en la etapa (c) y omitiendo la purificación por HPLC de fase inversa preparativa. MS(ES+) m/z 419,0 [M+H]⁺.

- 35 Ejemplo 112

374

Preparación de 4-[1-etil-4-fenil-7-(1-piperazinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al del Ejemplo 105 sustituyendo 1-metilpiperazina por piperazina en la etapa (c) y omitiendo la purificación por HPLC preparativa de fase inversa. MS(ES+) m/z 405,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

Preparación de hidrocloruro de [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metanol

a) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de etilo

El compuesto deseado se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 67(g) sustituyendo isopropilamino por etilamina en la etapa (a) y ácido fenilbórico por ácido 3-clorofenilbórico en la etapa (b).

b) Hidrocloruro de [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto del Ejemplo 105(a) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 67(g) por el compuesto del Ejemplo 113(a) y triturando el producto purificado de 3N HCl. MS(ES+) m/z 371,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-[(3-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

a) (3-Nitropiridin-4-il)amina de etilo

Una solución consistente en 4-etoxi-3-nitropiridina (15,0 g, 97,3 mmol) con EtNH₂ (46,5 mL, solución acuosa al 70%, 584 mmol) en EtOH (30 mL) se agitó a 85 °C en un recipiente presurizado durante 2 hs. La eliminación de

228

todos los elementos volátiles *in vacuo* proporcionó el compuesto del título (16,2 g, al 99 %). MS(ES+) m/z 168 [M+H]⁺.

b) (3-Bromo-5-nitropiridin-4-il)amina de etilo

5 Una mezcla consistente en (3-nitropiridin-4-il)amina de etilo (11,8 g, 70,0 mmol) en ácido acético (140 mL) con acetato de sodio (28,7 g, 0,35 mmol) y bromo (13,4 g, 84,0 mmol) se agitó en un recipiente presurizado a 100 °C durante 18 hs. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el
10 residuo se dividió en CH₂Cl₂ y agua. La capa acuosa se basificó (pH ~ 8) con NaHCO₃ y se extrajo más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida
15 (EtOAc/hexanos al 20%, gel de sílice) para proporcionar 10,4 g del compuesto deseado (al 60%). MS(ES+) m/z 246 [M+H]⁺.

c) 5-Bromo-2-cloro-N⁴-etil-piridin-3,4-diamina

A una solución de (3-bromo-5-nitropiridin-4-il)amina
20 de etilo (22,0 g, 89,4 mmol) en HCl concentrado (250 mL) se le adicionó en porciones dihidrato de cloruro de estaño(II) (60,5 g, 270 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y luego se vertió sobre hielo (300 g). Se adicionó EtOAc (500 mL) y la mezcla se basificó (pH=10) con NaOH sólido.
25 La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (EtOAc/hexanos al 25%, gel de sílice) para proporcionar 17,8 g del compuesto deseado
30 (al 80%). MS(ES+) m/z 250 [M+H]⁺.

d) N-(5-Bromo-2-cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-cianoacetamida

A una solución de 5-bromo-2-cloro-N⁴-etil-piridin-3,4-diamina (17,7 g, 70,9 mmol) en DMF (100 mL) a 0 °C se le

326

adicionó ácido cianoacético (9,06 g, 106 mmol), N-metil morfolina (39 mL, 350 mmol) y EDCI (20,3 g, 106 mmol). Se eliminó el baño de enfriamiento y continuó la agitación durante 3 hs. La reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar un compuesto sólido. La recristalización a partir de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto deseado (22,5 g). MS(ES+) m/z 317 [M+H]⁺.

e) (7-Bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-acetonitrilo

Una solución de N-(5-bromo-2-cloro-4-etilamino-piridin-3-il)-cianoacetamida (35,6 g, 112 mmol) en ácido acético (300 mL) se agitó a 90 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado (29,5 g). Esto se usó sin otra purificación. MS(ES+) m/z 299 [M+H]⁺

f) (7-Bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-hidroxiimino-acetonitrilo

A una mezcla de (7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-acetonitrilo (29,5 g, 98 mmol) en HCl 2N (400 mL) a temperatura ambiente se le adicionó nitrato de sodio (14,0 g, 203 mmol) porción a porción a lo largo de 20 minutos. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, el precipitado resultantes e aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado (32 g). Esto se usó sin otra purificación. MS(ES+) m/z 328 [M+H]⁺.

g) 4-[7-Bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(f) (98 mmol, material en crudo de la etapa previa), Et₃N (40 mL) e hidroxilamina acuosa al 50% (16 mL) en THF (250 mL) se calentó hasta 90 °C en un recipiente presurizado sellado durante 1,5 hs. Después de enfriarla hasta TA, la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos

272

orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó in vacuo. La bis-oxima en crudo se disolvió en dioxano (200 mL) y Et_3N (35 mL) y se calentó hasta 150 °C en un recipiente presurizado sellado durante 1,5 hs. Después de dejar que la reacción se enfriara hasta TA, el disolvente se eliminó in vacuo para proporcionar un compuesto sólido. La recrystalización a partir de CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto deseado (17,3 g). MS(ES+) m/z 343 [M+H]⁺.

10 h) 1,1-Dimetiletil [4-(7-bromo-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il]carbamato

Una solución del compuesto del Ejemplo 114(g) (8,50 g, 24,7 mmol), piridina (70 mL), dicarbonato di-t-butílico (21,5 g, 98,8 mmol) y DMAP (3,01 g, 24,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (140 mL) se agitó a 85 °C en un matraz sellado durante 1 hora. La mezcla del producto se dividió en EtOAc y HCl 1N. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con HCl 1N, salmuera y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó in vacuo y el sólido resultante se trituroó con EtOAc para proporcionar el compuesto deseado como un sólido beis (5,06 g). El licor madre se evaporó hasta su sequedad y se trató con ácido trifluoroacético al 2% en CH_2Cl_2 (100 mL) durante 20 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 saturado, se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se sometió a cromatografía rápida (EtOAc/hexano al 20%, gel de sílice) para proporcionar una cosecha adicional del compuesto deseado (2,45 g). El peso combinado del compuesto del título fue de 8,55 g (al 78%). MS(ES+) m/z 443 [M+H]⁺.

30 i) 1,1-Dimetiletil [4-(4-cloro-1-etil-7-hidroxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il]carbamato

A una solución del compuesto del Ejemplo 114(h) (2,00 g, 4,51 mmol) en THF (60 mL), a -100 °C se le adicionó n-BuLi (4,50 mL, 2,5 M en hexano, 11,3 mmol) gota a gota.

378

Después de transcurridos 5 minutos, se adicionó una solución de B(OMe)₃ (1,50 mL, 13,5 mmol) en THF (2 mL). Después de 10 minutos, el baño refrigerante se eliminó. Después de 1,5 hs, NaOH 3M (3 mL) y H₂O₂ al 30% de peso/peso (9 mL) se adicionaron a la reacción. Después de transcurrida 1 hora adicional, la reacción se enfrió repentinamente adicionando EtOAc y lavándola en forma secuencial con HCl 1N, H₂O y salmuera y luego secándola sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el sólido resultante se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto deseado como un sólido beis (1,45 g). MS(ES+) m/z 381 [M+H]⁺.

j) 1,1-Dimetiletil [4-(1-etil-7-hidroxi-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-il]carbamato

El compuesto del Ejemplo 114(i) (1,40 g, 3,67 mmol), ácido fenilbórico (0,90 g, 7,34 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,24 g) se adicionaron a 1,4-dioxano (40 mL) y Na₂CO₃ 2M (4,04 mL, 8,1 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó hasta 90 °C durante 18 hs. Después de dejar que la reacción se enfriara hasta TA, se eliminaron los sólidos mediante filtración. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (EtOAc/hexanos al 75%, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado (1,16 g). MS(ES+) m/z 423 [M+H]⁺.

k) 4-{1-Etil-4-fenil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

A una suspensión de PPh₃ unida a polímero (0,96 g, 1,2 mmol/g carga, 1,15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL), se adicionó 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato (0,50 g, 2,30 mmol) y DEAD (0,18 mL, 1,15 mmol) gota a gota. Después de 30 minutos, la suspensión se enfrió hasta 0 °C. Se adicionó una solución del compuesto del Ejemplo 114(j) (0,10 g, 0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Después de 1 hora a 0 °C, se eliminaron los sólidos mediante filtración

37A

y se lavó exhaustivamente con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y el residuo resultante se sometió a cromatografía rápida (EtOAc/hexano 35%, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado como un
5 carbamato di-t-butilico. MS(ES+) m/z 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El carbamato di-t-butilico obtenido anteriormente se disolvió en TFA (2 mL) y CH_2Cl_2 (2 mL). Después de 2 hs, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a
10 HPLC de fase inversa preparativa (gradiente CH_3CN /agua, TFA 0.1%) para proporcionar 34 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS(ES+) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 115

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(4-aminobutil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina
15

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (4-hidroxibutil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z
20 394,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 116

Preparación de trifluoroacetato de 4-{4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina
25

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 3-clorofenilbórico en la etapa (j). MS(ES+) m/z 454,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 117

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(4-aminobutil)oxi]-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina
30

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 3-clorofenilbórico en la etapa (j) y 1,1-dimetiletil 4-
35

380

(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (4-hidroxibutil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 428,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

5 Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(2-aminoetil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-
10 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (4-hidroxietil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 366,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-4-fenil-7-[(3-pirrolidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-
20 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil 3-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 406,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-
30 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (4-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 380,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

35 El compuesto del título se preparó en forma análoga a

la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil [(1S)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 456,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 122

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-(3-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 406,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 123

15 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([2-(4-piperidinil)etil]oxi)-1H-imidazo-[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil 4-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 434,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 124

25 Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-([(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil [(1R)-2-hidroxi-1-(fenilmetil)etil]carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 456,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

35 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-([2-(metilamino)etil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (2-hidroxietil)metilcarbamato en la etapa (k) . MS(ES+) m/z 380,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-({2-[(fenilmetil)amino]etil}oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

10 El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (2-hidroxietil)(fenilmetil)carbamato en la etapa (k) . MS(ES+) m/z 456,0 [M+H]⁺

Ejemplo 127

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-[(3-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

20 El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil 3-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) . MS(ES+) m/z 420,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

25 Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(5-aminopentil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

30 El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (5-hidroxipentil)carbamato en la etapa (k) . MS(ES+) m/z 408,0 [M+H]⁺

Ejemplo 129

35 Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-[[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]oxi]-1-etil-4-fenil-1H-

383

imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 436,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 2-(dimetilamino)etanol en la etapa (k). MS(ES+) m/z 394,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-{[(2S)-2-pirrolidinilmetil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (2S) -2-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 406,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-{[(2R)-2-pirrolidinilmetil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (2R) -2-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 406,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(2-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-

c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 2-clorofenilbórico en la etapa (j), 1,1-dimetiletil 4-
 5 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (3-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 414,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 134

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 3-clorofenilbórico en la etapa (j), y 1,1-dimetiletil 4-
 15 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (3-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 414,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(4-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 4-clorofenilbórico en la etapa (j) y 1,1-dimetiletil 4-
 25 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (3-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 414,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 136

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 5-cloro-2-metoxifenilbórico en la etapa (j) y 1,1-dimetiletil
 35 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil

(3-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 444,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 137

Preparación de trifluoroacetato de 2-{2-(4-amino-
5 1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-
imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-4-clorofenol

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 5-
cloro-2-metoxifenilbórico en la etapa (j), 1,1-dimetiletil
10 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil
(3-hidroxipropil)carbamato y ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂
por BCl₃/MeOH en la etapa (k). MS(ES+) m/z 430,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-
15 aminopropil)oxi]-1-etil-4-(2-piridinil)-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
Ejemplo 114 sustituyendo el ácido fenilbórico por ácido 2-
piridinbórico en la etapa (j), 1,1-dimetiletil 4-
20 (hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil
(3-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z
381,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-[[3-
25 (dimetilamino)propil]oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-
1-piperidincarboxilato por 3-(dimetilamino)-1-propanol en
30 la etapa (k). MS(ES+) m/z 408,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-[[3-(4-
morfolinil)propil]oxi]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-
il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

35 El compuesto del título se preparó en forma análoga al

Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 3-(4-morfolinil)-1-propanol en la etapa (k). MS(ES+) m/z 450,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

5 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-([3-(4-metilamino)propil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil
10 (3-hidroxiopropil)metilcarbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 394,0 [M+H]⁺

Ejemplo 142

15 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-([3-hidrazinapropil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil
20 1-(2-hidroxietil)hidrazincarboxilato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 395,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 143

25 Preparación de trifluoroacetato de 2-([3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil]amino)etanol

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (3-hidroxiopropil) [2-(tetrahidro-2H-piran-2-
30 iloxi)etil]carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 424,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 144

35 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-([3-(hidroxiamino)propil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

387

El compuesto del título se preparó en forma similar a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato por 1,1-dimetiletil (3-hidroxipropil)carbamato en la etapa (k). MS(ES+) m/z 396,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-fenilurea

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 114 sustituyendo ácido fenilbórico en la etapa (j) por ácido (3-([(fenilamino)carbonil]amino)fenil)bórico y 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) por 1,1-dimetil (3-hidroxipropil)carbamato MS(ES+) m/z 514,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 146

Preparación de trifluoroacetato de 3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)-1-propanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 114 sustituyendo 1,1dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) por 3-(tetrahydro-2H-píran-2-iloxi)-1-propanol. MS(ES+) m/z 381,0 [M+H]⁺

Ejemplo 147

Preparación de trifluoroacetato de 4-([7-(4-amino-2-metilbutil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) por 1,1-dimetiletil (4-hidroxil-3-metilbutil)carbamato. MS(ES+) m/z 408,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([2-(2-piperidinil)etil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) por 1,1-dimetiletil 2-(2-hidroxi-etil)-1-piperidincarboxilato. MS(ES+) m/z 434,0 [M+H]⁺

Ejemplo 149

10 Preparación de N-(4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)butil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) por N-(4-hidroxibutil)bencenosulfonamida y omitiendo el tratamiento con ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ y la HPLC de fase inversa. MS(ES+) m/z 534,0 [M+H]⁺

Ejemplo 150

20 Preparación de N-(4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)butil)metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 114 sustituyendo 1,1-dimetiletil 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato en la etapa (k) por N-(4-hidroxibutil)metanosulfonamida y omitiendo el tratamiento con ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ y la HPLC de fase inversa. MS(ES+) m/z 472,0 [M+H]⁺

Ejemplo 151

30 Preparación de trifluoroacetato de 1-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)-3-(4-morfolinil)-2-propanol

a) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ol

El compuesto del Ejemplo 114 (j) (50 mg, 0,12 mmol) se agitó en TFA (ácido trifluoroacético)/CH₂Cl₂ al 30% durante 1 hora. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se mezcló en forma azeotrópica a partir de tolueno para proporcionar el compuesto deseado. MS(ES+) m/z 323 [M+H]⁺

b) 4-{1-etil-7-[(2-oxiranilmetil)oxi]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 151(a) (30 mg, 0,12 mmol), Cs₂CO₃ (195 mg, 0,60 mmol) y epibromohidrina (22 uL, 0,25 mmol) en DMF (dimetilformamida) (1 mL) se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado (40 mg). MS(ES+) m/z 379 [M+H]⁺.

c) Trifluoroacetato de 1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}-3-(4-morfolinil)-2-propanol

Una disolución del compuesto del Ejemplo 151(b) (40 mg, 0,11 mmol) y morfolina (0,6 mmol) en EtOH (1 mL) se agitó a 90 °C durante 15 minutos. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se sometió a HPLC de fase inversa preparatoria (gradiente de acetonitrilo agua +TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1% para proporcionar el compuesto del título (25 mg). MS(ES+) m/z 466 [M+H]⁺

Ejemplo 152

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

a) 4-{7-[(2-Bromoetil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 151(a) (64 mg, 0,20 mmol), Cs₂CO₃ (195 mg, 0,60 mmol) y 1,2-dibromoetano

340

(69 uL, 0,80 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se secó. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado.

5 MS(ES+) m/z 430 [M+H]⁺.

b) Trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una disolución del compuesto del Ejemplo 152(a) (0,20
10 mmol) y morfolina (1,0 mmol) en THF (2 mL) se calentó a 60 °C durante 20 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo resultante se sometió a HPLC de fase inversa preparatoria (gradiente de agua acetonitrilo +TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. MS(ES+) m/z 436
15 [M+H]⁺.

Ejemplo 153

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por piperidina. MS(ES+) m/z 448,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 154

25 Preparación de trifluoroacetato de (2-aminoetil)(2-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)etil)amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo morfolina en la etapa (b)
30 por 1,2-diaminoetano. MS(ES+) m/z 409,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([2-(1-piperazinil)etil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

3a1

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 152 sustituyendo morfolina en la etapa (b) por piperazina. MS(ES+) m/z 435,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

- 5 Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-([2-(4-acetil-1-piperazinil)etil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo morfolina en la
10 etapa (b) por 1-acetilpiperazina. MS(ES+) m/z 477,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 157

- 15 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-([3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la
20 etapa (b) por metilpiperazina. MS(ES+) m/z 463,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 158

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([3-(1-piperazinil)propil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

25 El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por piperazina. MS(ES+) m/z 449,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

- 30 Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([2-(1-piperidinil)etil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo morfolina en la
35 etapa (b) por piperidina. MS(ES+) m/z 434,0 [M+H]⁺.

392

Ejemplo 160

Preparación de trifluoroacetato de (3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)(2-(dimetilamino)etil)metilamina

5 El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina. MS(ES+) m/z 465,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 161

Preparación de trifluoroacetato de 3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)amino]-1,2-propanodiol

15 El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 3-amino-1,2-propanodiol. MS(ES+) m/z 454,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 162

Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-([3-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amino)propil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

25 El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 1-[2,4-bis(metiloxi)fenil]metanamina. MS(ES+) m/z 530,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

30 Preparación de trifluoroacetato de (2S)-2-[(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)amino]-4-metil-1-pentanol

35 El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la

393

etapa (b) por (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol. MS(ES+) m/z 480,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 164

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-([3-(2-piridin-4-il-etilamino)-propoxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina

El compuesto del título se preparó en una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 2-(4-piridinil)etanamina. MS(ES+) m/z 485,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 165

Preparación de trifluoroacetato de 4-(2-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-propilamino}-etil)-benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 4-(2-aminoetil)benzenosulfamida. MS(ES+) m/z 563,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

Preparación de trifluoroacetato de 4-(1-etil-7-{3-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-etilamino]-propoxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etanamina. MS(ES+) m/z 487,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 167

Preparación de trifluoroacetato de 4-(7-{3-[2-(4-amino-fenil)-etilamino]-propoxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la

398

etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 4-(2-aminoetil)anilina. MS(ES+) m/z 499,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 168

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[3-{2-(1H-imidazo-4-il)-etilamino]-propoxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 2-(1H-imidazol-4-il)etanamina. MS(ES+) m/z 474,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 169

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[3-(3-imidazol-1-il-propilamino)-propoxi]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 2-(1H-imidazol-1-il)etanamina. MS(ES+) m/z 488,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 170

Preparación de trifluoroacetato de 4-(2-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ilo]-propilamino}-etil)-fenol

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 4-(2-aminoetil)fenol. MS(ES+) m/z 500,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 171

Preparación de trifluoroacetato de 2-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ilo]-propilamino}-1-fenil-etanol

395

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 2-amino-1-feniletanol. MS(ES+) m/z 500,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[3-(3-(3-morfolin-4-il-propilamino)-propoxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina}

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 3-(4-morfolinil)-1-propanamina. MS(ES+) m/z 507,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 173

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[3-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamino]-propoxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina}

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 2-(5-(metiloxi)-1H-indol-3-il)etanamina. MS(ES+) m/z 553,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 174

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]etil}bencenosulfonamida}

a) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ol

El compuesto deseado se preparó en una forma análoga a la del compuesto del Ejemplo 151(a) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 114(j) por 1,1-dimetiletil{4-[4-(3-

396

clorofenil)-7-hidroxi-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il)carbamato.

b) 4-[7-[(3-Bromopropil)oxi]-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto deseado se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152(a) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 151(a) por el compuesto del Ejemplo 174(a) y 1,22-dibromoetano por 1,3-dibromopropano.

c) trifluoroacetato de 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]etil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152(b) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 152(a) por el compuesto del Ejemplo 174(b) y morfolina por 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida. MS(ES+) m/z 597,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 175

Preparación de trifluoroacetato de 4-{4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(3-{[2-(1H-imidazol-4-il)etil]amino}propil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 174 sustituyendo 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida en la etapa (c) por 2-(1H-imidazol-4-il)etamina. MS(ES+) m/z 508,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

Preparación de trifluoroacetato de (S)-3-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-propilamino}-propano-1,2-diol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por (2S)-3-amino-1,2-propanodiol. MS(ES+) m/z 454,4 [M+H]⁺.

307

Ejemplo 177

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(3-{[(3-aminofenil)metil]amino}propil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- 5 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 3(aminometil)anilina. MS(ES+) m/z 485,6
10 [M+H]⁺.

Ejemplo 178

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[(3-{[(5-metil-2-pirazinil)metil]amino}propil)oxi]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- 15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 1-[5-metil-2-pirazinil)metanamina. MS(ES+) m/z 486,6 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 179

Preparación de trifluoroacetato de 5-{[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]metil}-2-metil-4-pirimidinamina

- 25 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 174 sustituyendo 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida en la etapa (c) por 1-(2-metil-5-pirimidinil)metanamina. MS(ES+) m/z 535,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 180

- 30 Preparación de trifluoroacetato de 3-{[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]-1,2-propanodiol

- 35 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 174 sustituyendo 4-(2-

aminoetil)bencenosulfonamida en la etapa (c) por 3-amino-1,2-propanodiol. MS(ES+) m/z 488,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 181

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]etil}fenol

a) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ol

El compuesto deseado se preparó en una forma análoga a la del compuesto del Ejemplo 151(a) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 114(j) por 1,1-dimetiletil{4-[1-etil-7-hidroxi-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}carbamato.

b) 4-[7-[(3-Bromopropil)oxi]-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto deseado se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152(a) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 151(a) por el compuesto del Ejemplo 181(a) y 1,2-dibromoetano por 1,3-dibromopropano.

c) trifluoroacetato de 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]etil}fenol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152(b) sustituyendo el compuesto del Ejemplo 152(a) por el compuesto del Ejemplo 181(b) y morfolina por 4-(2-aminoetil)fenol. MS(ES+) m/z 489,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 182

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-{[2-(4-aminofenil)etil]amino}propil)oxi]-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-

aminoetil)fenol en la etapa (c) por 4-(2-aminoetil)anilina. MS(ES+) m/z 488,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 183

Preparación de trifluoroacetato de 4-{[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]metil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 174 sustituyendo 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida en la etapa (c) por 4-(aminometil)bencenosulfonamida. MS(ES+) m/z 583,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 184

Preparación de trifluoroacetato de 1-{[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]-1-desoxi-D-glucitol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 174 sustituyendo 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida en la etapa (c) por 1-amino-1-desoxi-D-iditol. MS(ES+) m/z 578,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 185

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-yl]oxi}propil)amino]etil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol en la etapa (c) por 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida. MS(ES+) m/z 552,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 186

Preparación de trifluoroacetato de 3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil 4-(aminometil)benzoato

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol en la etapa (c) por ácido 4-(aminometil)benzoico. MS(ES+) m/z 503,4 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 187

Preparación de trifluoroacetato de 1-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)-3-([(3-aminofenil)metil]amino)-2-propanol

10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 151 sustituyendo morfolina en la etapa (c) por 4-(aminometil)anilina. MS(ES+) m/z 501,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 188

15 Preparación de trifluoroacetato 4-([(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)-2-hidroxipropil)amino]metil)bencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 151 sustituyendo morfolina en la etapa (c) por 4-(aminometil)bencenosulfonamida. MS(ES+) m/z 565,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

25 Preparación de trifluoroacetato de 4-((1R)-2-[(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)amino]-1-hidroxietil)-1,2-bencenodiol

30 El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,3-dibromopropano y morfolina en la etapa (b) por 4-((1R)-2-amino-1-hidroxietil)-1,2-bencenodiol. MS(ES+) m/z 532,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 190

35 Preparación de trifluoroacetato de 4-((1R)-2-[(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-

701

imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)-2-hidroxiopropil)amino]-1-hidroxi-etil}-1,2-bencenodiol

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 151 sustituyendo morfolina en la
 5 etapa (c) por 4-[(1R)-2-amino-1-hidroxi-etil]-1,2-bencenodiol. MS(ES+) m/z 548,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 191

Preparación de trifluoroacetato N-(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil)-1,4-bencenodiamina

 10

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 1,4-bencenodiamina. MS(ES+) m/z 484,4
 15 [M+H]⁺.

Ejemplo 192

Preparación de trifluoroacetato de 3-{[4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil)amino]-1,2-propanodiol

 20

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 3-amino-1,2-propanodiol. MS(ES+) m/z 468,0
 25 [M+H]⁺.

Ejemplo 193

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-({4-[(3-piridinilmetil)amino]butil)oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

 30

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 1-(3-piridinil)metanamina. MS(ES+) m/z 485,2
 35 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

1102

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-[(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)butil)amino]etil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en una forma
 5 análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida. MS(ES+) m/z 577,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 195

10 Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-4-fenil-7-[(4-{[2-(4-piridinil)etil]amino)butil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma
 15 análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 2-(4-piridinil)etanamina. MS(ES+) m/z 499,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 196

20 Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-4-fenil-7-[(4-{[2-(4-piridinilmetil)amino]butil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma
 25 análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 1-(3-piridinil)metanamina. MS(ES+) m/z 485,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 197

30 Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-4-fenil-7-[(4-{[2-(2-piridinil)etil]amino)butil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma
 análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la

403

etapa (b) por 2-(2-piridinil)etanamina. MS(ES+) m/z 499,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 198

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[(4-
5 {[(5-metil-2-pirazinil)metil]amino}butil)oxi]-4-fenil-1H-
imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la
10 etapa (b) por 1-[5-metil-2-pirazinil)metanamina. MS(ES+) m/z 500,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 199

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[(4-
15 {[2-(1H-imidazol-2-il)etil]amino}butil)oxi]-4-fenil-1H-
imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la
20 etapa (b) por 2-(1H-imidazol-2-il)etanamina. MS(ES+) m/z 488,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 200

Preparación de trifluoroacetato de 4-{[(4-{[2-(4-
25 amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-7-il]oxi}butil)amino]metil}bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la
etapa (b) por 4-(aminometil)bencenosulfonamida. MS(ES+) m/z 563,2 [M+H]⁺.
30

Ejemplo 201

Preparación de trifluoroacetato N-(4-{[2-(4-amino-
1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-7-il]oxi}butil)-N'-2-pirimidinil-1,2-etanodiamina

204

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por N-(2-pirimidina)etilenodiamina. MS(ES+) m/z 515,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 202

Preparación de trifluoroacetato de 4-{[2-{4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil 4-(aminometil)benzoato

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por ácido 4-(aminometil)benzoico. MS(ES+) m/z 528,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 203

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-{(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil)amino}etil)-1,2-bencenodiol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 4-(2-aminoetil)-1,2-bencenodiol. MS(ES+) m/z 530,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 204

Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-{(4-{[2-(4-clorofenil)etil]amino}butil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS(ES+) m/z 532,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 205

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-[(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil)amino]etil}-2-fluorofenol

El compuesto del título se preparó en forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 4-(2-aminoetil)-2-fluorofenol. MS(ES+) m/z 532,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 206

10 Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(4-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}butil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 2-(4-fluorofenil)etanamina. MS(ES+) m/z 516,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 207

20 Preparación de trifluoroacetato de 4-{[(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil)amino]metil}benzoato

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 4-(aminometil)benzoato. MS(ES+) m/z 542,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 208

30 Preparación de trifluoroacetato de 4-{7-[(4-{[(4-(dimetilamino)fenil]metil)amino}butil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 152 sustituyendo 1,2-dibromoetano en la etapa (a) por 1,4-dibromobutano y morfolina en la etapa (b) por 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina. MS(ES+) m/z 527,4 [M+H]⁺.

7106

Ejemplo 209

Preparación de trifluoroacetato N-(4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}butil)guanidina

- 5 Se agregó hidrocloreuro de 1H-pirazol-1-carboximidamida (19 mg, 0,13 mmol) a una disolución del compuesto del Ejemplo 115 (50 mg, 0,13 mmol) y diisopropilamina (91 uL, 0,52 mmol) en DMF (1,5 mL). Después de 18 horas, se eliminó el disolvente *in vacuo* y el residuo se sometió a
- 10 HPLC de fase inversa preparatoria (YMC Combiscreen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradiente, A:acetonitrilo-TFA al 0,1%, B:agua-TFA al 0,1%, A 10-65% durante 7 min, detección de UV a 214) para proporcionar el compuesto del título (35 mg). MS(ES+) m/z 436,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 210

Preparación de trifluoroacetato de 4-{1-etil-7-[(1-metil-4-piperidinil)oxi]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

- Se agregó hidrocloreuro de 4-cloro-1-metilpiperidina
- 20 (31 mg, 0,18 mmol) a una disolución del compuesto del Ejemplo 151 (50 mg, 0,15 mmol), Cs₂CO₃ (0,16 g, 0,48 mmol) y NaI (3 mg) en DMF (2 mL). Después de calentar en un reactor a microondas a 155 °C durante 30 min., la reacción se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo el EtOAc. Los
- 25 extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se sometió a HPLC de fase inversa preparatoria (YMC Combiscreen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradiente, A:acetonitrilo-TFA al 0,1%, B:agua-TFA
- 30 al 0,1%, A 10-50% durante 7 min, detección de UV a 214) para proporcionar el compuesto del título (14 mg). MS(ES+) m/z 420,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 211

207

Preparación de ácido trifluoroacético 4-[[[4-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi]butil)amino]metil]benzoico

Una disolución del compuesto del Ejemplo 207 (0,036 g, 0,065 mmol) en una mezcla de metanol (10 mL.) y 1M NaOH (2 mL.) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se suspendió en una mezcla de agua (10 mL.) y ácido trifluoroacético (0,5 mL). El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa preparatoria (YMC Combiscreen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradiente, A:acetonitrilo-TFA al 0,1%, B:agua-TFA al 0,1%, A 10-90% durante 12min, detección de UV a 255) para proporcionar el compuesto del título (0,027 g). MS(ES+) m/z 528,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 212

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-4-(2-pirimidinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una mezcla de 1-dimetiletil [3-({4-cloro-2-[4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato (150 mg, 0,28 mmol), pirimidin-2-il tributil estaño (0,22 g, 0,56 mmol) y Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg) en dioxano (5 mL) se agitó en un tubo hermético a 110 °C durante 8 horas. Se agregó Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (20 mg) adicional y se incrementó la temperatura a 150 °C. Después de 18 hs, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trató con TFA /CH₂Cl₂ al 30% durante 30 min. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se mezcló en forma azeotrópica a partir del tolueno. El producto bruto se sometió a HPLC preparatorio para proporcionar el compuesto del título (23 mg). MS(ES+) m/z 382,0 [M+H]⁺

Ejemplo 213

108

Preparación de trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-(1-piperazinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

a) 1,1-dimetiletil 4-(4-cloro-2-[4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1-piperazincarboxilato

Se combinó "xantphos" (10,9 mg, 0,019 mmol) y Pd₂dba₃ (5,7 mg, 0,006 mmol) en tolueno (3 mL, purgado con N₂) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó el compuesto del Ejemplo 18(f) (0,14 g, 0,31 mmol), N-Boc piperazina (52 mg) y t-BuONa (75 mg) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante la noche. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó consecutivamente con NH₄Cl saturado. Na₂CO₃ saturado, salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (3:1 hexano/EtOAc, gel de sílice) para proporcionar 53 mg del compuesto deseado como un sólido color amarillo claro.

b) 1,1-dimetiletil 4-(2-[4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-1-piperazincarboxilato

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 213(a) (53 mg, 0,097 mmol), ácido fenilbórico (23,7 mg), Pd(Ph₃P)₃ (11,2 mg) y 2N Na₂CO₃ (0,21 mL) en 1,4 dioxano (0,9 mL) se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta de filtro se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (3:1 hexano/EtOAc, gel de sílice) para proporcionar 43 mg del compuesto deseado como un sólido color blanco.

V101

c) trifluoroacetato de 4-[1-etil-4-fenil-7-(1-piperazinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Una disolución del compuesto del Ejemplo 213(b) y TFA (0,5 mL) en CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se mezcló en forma azeotrópica a partir de tolueno. La HPLC de fase inversa preparatoria (H₂O/CH₃CN/TFA 0,1%) proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón claro. MS(ES+) m/z 391,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 214

Preparación de 4-[7-[(4-aminobutil)oxi]-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-aminatrilfluoroacetato

a) Bis(1,1-dimetiletil) {4-[7-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)oxi)-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-il}imidodicarbonato

Se agregó fenilacetileno (0,30 mL, 2,70 mmol) y diisopropilamina (0,30 mL, 2,10 mmol) a una disolución del compuesto del Ejemplo 114(i) (88 mg, 0,15 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,043 mmol) en dioxano (3 mL). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (gel de sílice, EtOAc/hexano del 5% al 20%) para proporcionar el compuesto deseado (60 mg). MS(ES+) m/z 647,0 [M+H]⁺.

b) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ol

Se agregó ácido trifluoroacético (0,40 mL) a una disolución del compuesto del Ejemplo 213(a) (54 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL). Después de 1 hora, el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado

2810

(70 mg). Esto se usó sin purificación adicional. MS(ES+) m/z 347,0 [M+H]⁺.

c) 1,1-dimetiletil(4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)butil)carbamato

Se agregó 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato (62 mg, 0,21 mmol) al compuesto del Ejemplo 213(b) (73 mg, 0,12 mmol) y Cs₂CO₃ (0,20 g, 0,6 mmol) en DMF (2 mL). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 40 minutos. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ del 3% al 8%) para proporcionar el compuesto deseado (25 mg). MS(ES+) m/z 518,0 [M+H]⁺.

d) Trifluoroacetato 4-[7-[(4-aminobutil)oxi]-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Se agregó ácido trifluoroacético (0,4 mL) a una disolución del compuesto del Ejemplo 213(c) (25 mg, 0,048 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL). Después de 1 hora, se eliminó el disolvente *in vacuo* y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (YMC Combiscreen ODS-A 50x20mm, 20mL/min, gradiente, A:acetonitrilo-TFA al 0,1%, B:agua-TFA al 0,1%, A 10-65% durante 7 min, detección de UV a 214) para proporcionar el compuesto del título (21 mg). MS(ES+) m/z 418,0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 215

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(4-aminobutil)oxi]-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il]-2-metil-3-butin-2-ol

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por 2-metil-3-butin-2-ol. MS(ES+) m/z 400,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 216

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(4-aminobutil)oxi]-4-(ciclopropiletinil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por etinilciclopropano. MS(ES+) m/z 382,0 [M+H]⁺

Ejemplo 217

15 Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

20 a) éster terc-butilico de ácido (4-{7-[1-(3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-methanoil]-1-etil-4-feniletinil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-furazan-3-il)-carbámico

25 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 18(h) (100 mg, 0,17 mmol), etinilbenceno (42 mg, 0,41 mmol), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio(II) (12 mg, 0,03 mmol), yoduro de cobre(I) (3,9 mg; 0,02 mmol), tri-terc-butilfosfina y diisopropilamina (0,17 mL, 0,85 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 80 °C durante 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Se agregó más etinilbenceno (42 mg, 41 mmol) y se agitó a 80 °C en forma continua durante 4 horas. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se sometió a cromatografía rápida (EtOAc/hexanos 70%, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado (60 mg). MS(ES+) m/z 643,0 [M+H]⁺.

35 b) Trifluoroacetato de 1-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-feniletinil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona

7112

Una disolución del compuesto del Ejemplo 217(a) (27 mg) en CH₂Cl₂ (2 mL) con TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron todas las sustancias volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente agua acetonitrilo, TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título (27 mg). MS(ES+) m/z 443,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

Preparación de trifluoroacetato de 3-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-propilamino}-propano-1,2-diol

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol en la etapa (c) por 3-amino-1,2-propanodiol. MS(ES+) m/z 443,2 [M+H]⁺

Ejemplo 219

Preparación de trifluoroacetato de 2-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-propilamino}-1-fenil-etanol

El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol en la etapa (c) por 2-amino-1-feniletanol. MS(ES+) m/z 489,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 220

Preparación de 4-[7-[3-(5-aminometil-tetrazol-1-il)-propoxi]-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a la del Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol en la etapa (c) por 1-(1H-tetrazol-5-il)metanamina y omitiendo la HPLC de fase inversa preparatoria. MS(ES+) m/z 451,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 221

Preparación de trifluoroacetato de 4-((R)-2-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-iloxi]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-benceno-1,2-diol

H13

El compuesto del título se preparó en forma similar al Ejemplo 181 sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol en la etapa (c) por 4-[(1R)-2-amino-1-hidroxietil]-1,2-bencenodiol. MS(ES+) m/z 521,4 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 222

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-2-metil-3-butin-2-ol

10 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por 2-metil-3-butin-2-ol y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil (3-yodopropil)carbamato MS(ES+) m/z 386,0.

15 Ejemplo 223

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-2-metil-3-butin-2-ol

20 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por 2-metil-3-butin-2-ol y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil 4-(yodometil)-1-piperdinacarboxilato. MS(ES+) m/z 426,0.

Ejemplo 224

25 Preparación de trifluoroacetato de 3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-2-propin-1-ol

30 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por alcohol propargílico y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil (3-yodopropil)carbamato MS(ES+) m/z 358,0

Ejemplo 225

Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(3-amino-1-propin-1-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
 5 Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por
 1,1-dimetiletil 2-propin-1-ilcarbamato y 1,1-dimetiletil
 (4-yodobutil)carbamato en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil
 (3-yodopropil)carbamato MS(ES+) m/z 357,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 226

10 Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(ciclopropiletinil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
 Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por
 15 etinilciclopropano y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato
 en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil (3-yodopropil)carbamato
 MS(ES+) m/z 368,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 227

20 Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-3-butin-1-ol

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
 Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por
 3-butin-1-ol y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato en la
 25 etapa (c) por 1,1-dimetiletil (3-yodopropil)carbamato
 MS(ES+) m/z 372,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 228

30 Preparación de trifluoroacetato de 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-4-[3-(metiloxi)-1-propin-1-il]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del título se preparó en forma análoga al
 Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por
 2-propin-1-il éter metílico y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil (3-yodopropil)carbamato MS(ES+) m/z 372,0 [M+H]⁺.

H5

Ejemplo 229

Preparación de trifluoroacetato de 4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-3-butin-2-ol

- 5 El compuesto del título se preparó en forma análoga al Ejemplo 214 sustituyendo fenilacetileno en la etapa (a) por 3-butin-2-ol y 1,1-dimetiletil (4-yodobutil)carbamato en la etapa (c) por 1,1-dimetiletil (3-yodopropil)carbamato MS(ES+) m/z 372,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 230

Preparación de trifluoroacetato de (2S)-3-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]amino}propil)amino]-1,2-propanodiol

- 15 a) 6-cloro-4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-5-nitro-3-piperidincarboxilato de etilo

A una disolución de éster etílico de ácido 4,6-dicloro-5-nitro-nicotínico (1,00 g, 3,77 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C se agregó Et₃N (0,58 mL, 4,15 mmol) y (3,3-dimetilbutil)amina (0,56 mL, 4,15 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (1,25 g). MS(ES+) m/z 330,2 [M+H]⁺.

b) 4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-5-nitro-6-fenil-3-piperidincarboxilato de etilo

Una disolución del compuesto del Ejemplo 230(a) (1,25 g, 3,79 mmol), ácido fenilbórico (0,92 g, 7,58 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,27 g, 0,38 mmol) y 2M Na₂CO₃ (6,06 mL, 12,1 mmol) en tolueno (30 mL) se calentó a 110 °C en un tubo hermético durante 3,5 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta TA (temperatura ambiente) y se eliminó el disolvente *in vacuo*. La cromatografía

22/6

rápida (50:1 a 30:1 CH₂Cl₂/MeOH, gel de sílice) proporcionó el compuesto deseado como un jarabe espeso amarillo que se solidificó luego de permanecer en reposo (1,36 g). MS(ES+) m/z 372,2 [M+H]⁺

5 c) 5-amino-4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-6-fenil-3-piperidincarboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 230(b) (1,36 g, 3,67 mmol) y Pd/C al 10% (0,21 g) en EtOH absoluto (70 mL) se agitó durante la noche a 40 °C bajo hidrógeno gaseoso (1 atm). Se ventiló el hidrógeno y el catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtro se lavó con CH₂Cl₂ adicional. El disolvente se eliminó del filtrado combinado *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido que se solidificó luego de permanecer en reposo (1,11 g). MS(ES+) m/z 342,4 [M+H]⁺

15 d) 5-[(cianoacetil)amino]-4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-6-fenil-3-piperidincarboxilato de etilo

Una disolución del compuesto del Ejemplo 230(c) (1,10 g, 3,22 mmol), ácido cianoacético (0,82 g, 9,66 mmol), 4-metilmorfolina (2,12 mL, 19,3 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,85 g, 9,66 mmol) en DMF seco (20 mL) se agitó durante la noche a TA. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, agua, salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (1,31 g). MS(ES+) m/z 409,4 [M+H]⁺.

25 e) 2-(cianometil)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

30 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 230(d) (1,31 g, 3,21 mmol) y ácido acético (30 mL) se agitó en un tubo hermético a 100 °C durante 1,5h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida

2117

(CH₂Cl₂/MeOH 50:1 a 30:1, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido gris pálido (1,24 g). MS(ES+) m/z 391,2 [M+H]⁺.

f) 2-[(E)-ciano(hidroxiimino)metil]-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

A una disolución del compuesto del Ejemplo 230(e) (1,24 g, 3,18 mmol) en ácido acético glacial (25 mL) y agua (2 mL) se agregó NaNO₂ (0,438 g, 6,36 mmol) en porciones durante 5 min. Después de 3 horas a TA, se eliminó el disolvente *in vacuo*. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera (50 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color tostado (1,33 g). MS(ES+) m/z 420,4 [M+H]⁺.

g) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 230(f) (1,33 g, 3,17 mmol), Et₃N (4 mL, 28,7 mmol), e hidroxilamina (disolución al 50% en peso en agua, 0,25 mL, 3,80 mmol) en dioxano (60 mL) se calentó durante la noche en un tubo hermético a 110 °C. Se dejó enfriar la mezcla a TA y el disolvente se eliminó *in vacuo*. La cromatografía rápida (1 CH₂Cl₂/MeOH 30:1, gel de sílice) proporcionó el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (1,13 g). MS(ES+) m/z 435,4 [M+H]⁺.

h) ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-carboxílico

A una disolución del compuesto del Ejemplo 203(g) (1,12 g, 2,58 mmol) en MeOH/THF 2:1 (45 mL) se agregó 6N NaOH (6,40 mL, 38,4 mmol). Luego de agitar vigorosamente a TA durante 1,5 h, se eliminó el disolvente *in vacuo*. El

218

residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 76N HCl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (1,05 g). MS(ES+) m/z 407,4 [M+H]⁺.

i) 1,1-Dimetiletil [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-il]carbamato

10 A una suspensión agitada del compuesto del Ejemplo 230(h) (100 mg, 0,25 mmol) en *t*-BuOH seco (2 mL) bajo argón a TA se agregó tamizados moleculares de 4A activados, Et₃N (41 uL, 0,29 mmol) y difenilfosforil azida (60 uL, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 hora y luego a 15 100 °C durante 16 hs. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 a 30:1, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (104 mg). MS(ES+) m/z 478,4 [M+H]⁺.

20 j) 1,1-Dimetiletil [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-il](3-bromopropil)carbamato

Se agregó Cs₂CO₃ (60 mg, 0,183 mmol) y 1,3-dibromopropano (30 uL, 0,293 mmol) a una disolución del 25 compuesto del Ejemplo 230(i) (35 mg, 73 umol) en DMF seco (2 mL) a 30 °C. Luego de 2 horas a 30 °C, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (CH₂Cl₂/MeOH 50:1 30 a 30:1, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (35 mg). MS(ES+) m/z 598,4 [M+H]⁺.

2819

k) 2-(4-Amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-(3-bromopropil)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-amina

A una disolución del compuesto del Ejemplo 230(j) (35 mg, 58,5 μmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). Luego de 3 horas a TA, el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (36 mg). MS(ES+) m/z 498,4 [M+H]⁺.

1) trifluoroacetato de (2S)-3-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(3,3-dimetilbutil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]amino}propil)amino]-1,2-propanodiol

A una disolución del compuesto del Ejemplo 230(k) (36 mg, 58,5 μmol) en DMSO (2 mL) se agregó (2S)-3-amino-1,2-propanodiol (27 mg, 0,296 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 0,5 h. La purificación sobre HPLC preparatoria (Zorbax ® SB-C18, 21,2 mm i.d. x 25 cm, 20 mL/min, gradiente, A: agua-ácido trifluoroacético al 0,1%, B: acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%, acetonitrilo 10-90% durante 12 min., detección de UV a 255 nm) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (28 mg). MS(ES+) m/z 509,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 231

Preparación de trifluoroacetato de N1-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-propano-1,3-diamina

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 230 sustituyendo 3,3-dimetil-1-butamina en la etapa (a) por ciclopentilamina y (2S)-3-amino-1,2-propanodiol en la etapa (1) por amoníaco en MeOH. MS(ES+) m/z 419,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 232

170

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-amino-bencil)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-propano-1,3-diamina

El compuesto del título se preparó en una forma similar a la del Ejemplo 230 sustituyendo 3,3-dimetil-1-butamina en la etapa (a) por ciclopentilamina y (2S)-3-amino-1,2-propanodiol en la etapa (1) por 3-(aminometil)anilina. MS(ES+) m/z 524,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 233

10 Preparación de trifluoroacetato de (S)-3-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ilamino]-propilamino}-propano-1,2-diol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 230 sustituyendo 3,3-dimetil-1-butamina en la etapa (a) por ciclopentilamina. MS(ES+) m/z 493,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 234

Preparación de trifluoroacetato de N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1,3-propanodiamina

a) 6-cloro-4-(etilamino)-5-nitro-3-piridincarboxilato de etilo

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 230(a), excepto que se sustituyó (3,3-dimetilbutil)amina por etilamina. MS(ES+) m/z 274,4 [M+H]⁺.

b) 5-amino-6-cloro-4-(etilamino)-3-piridinacarboxilato de etilo

Una disolución del compuesto del Ejemplo 234(a) (5,00 g, 18,3 mmol) en HCl concentrado (25 mL) a 90 °C se trató en porciones con SnCl₂ (16,6 g, 87,7 mmol). Después de 30 min a 90 °C, la reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó hasta un pH ~7 con NaOH al 50%. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (200 mL) y se filtró a través de una almohadilla de

M21

celite. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto deseado como un sólido de color tostado (3,32 g). MS(ES+) m/z 244,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 c) 6-cloro-5-[(cianoacetil)amino]-4-(etilamino)-3-piridincarboxilato de etilo

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 230(d), excepto que se sustituyó el compuesto del Ejemplo 230(c) por el Ejemplo 234(b).
10 MS(ES+) m/z 311,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

d) 4-(3-clorofenil)-2-(cianometil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 230(b), excepto que se sustituyó
15 el compuesto del Ejemplo 230(a) por el Ejemplo 234(c) y ácido fenilbórico por ácido 3-clorofenilbórico. MS(ES+) m/z 369,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

e) 4-(3-clorofenil)-2-[(E)-ciano(hidroximino)metil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

20 Se preparó el compuesto deseado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 230(f), excepto que se sustituyó el compuesto del Ejemplo 230(e) por el Ejemplo 234(d). MS(ES+) m/z 398,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

f) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-
25 1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 230(f), excepto que se sustituyó el compuesto del Ejemplo 230(f) por el Ejemplo 234(e). MS(ES+) m/z 413,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 g) ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 230(h), excepto que se sustituyó

222

el compuesto del Ejemplo 230(g) por el Ejemplo 234(f).
MS(ES+) m/z 385,2 [M+H]⁺.

h) 1,1-Dimetiletil [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-
4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-

5 il]carbamato

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el
procedimiento del Ejemplo 230(i), excepto que se sustituyó
el compuesto del Ejemplo 230(h) por el Ejemplo 234(g).
MS(ES+) m/z 456,4 [M+H]⁺.

10 i) 1,1-Dimetiletil [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-
4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il][3-
([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)propil]carbamato

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el
procedimiento del Ejemplo 230(j), excepto que se sustituyó
15 el compuesto del Ejemplo 230(i) por el Ejemplo 234(h) y
1,3-dibromopropano por 1,1-dimetiletil (3-
bromopropil)carbamato. MS(ES+) m/z 613,4 [M+H]⁺

j) trifluoroacetato de N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-
3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-
20 il]-1,3-propanodiamina

Se preparó el compuesto deseado siguiendo el
procedimiento del Ejemplo 230(k), excepto que se sustituyó
el compuesto del Ejemplo 230(j) por el Ejemplo 234(i).
MS(ES+) m/z 413,4 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 235

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-amino-bencil)-
N'-[2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-clorofenil-1-etil-1H-
imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-propano-1,3-diamina

a) 1,1-Dimetiletil [2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-
30 4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il](3-
bromopropil)carbamato

El compuesto deseado se preparó de manera análoga al
compuesto del Ejemplo 230(j) excepto que se sustituyó el
compuesto del Ejemplo 230(i) por el Ejemplo 234(h).

423

b) Trifluoroacetato de N-(3-amino-bencil)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-propano-1,3-diamina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a las etapas (k) y (l) para el compuesto del Ejemplo 230 excepto que se sustituyó el compuesto del Ejemplo 230(j) en la etapa (k) por el compuesto del Ejemplo 235(a) y (2S)-3-amino-1,2-propanodiol en la etapa (l) por 3-(aminometil)anilina. MS(ES+) m/z 518,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 236

Preparación de trifluoroacetato de (S)-3-{3-[2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ilamino]-propilamino}-propano-1,2-diol

15 a) 1,1-Dimetiletil {2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il} (3-bromopropil)carbamato

El compuesto deseado se preparó de manera análoga al compuesto del Ejemplo 230(j) excepto que se sustituyó el compuesto del Ejemplo 230(i) por el Ejemplo 234(h).

b) Trifluoroacetato de N-(3-amino-bencil)-N'-[2-(4-amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-propano-1,3-diamina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a las etapas (k) y (l) para el compuesto del Ejemplo 230 excepto que se sustituyó el compuesto del Ejemplo 230(j) en la etapa (k) por el compuesto del Ejemplo 236(a). MS(ES+) m/z 487,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 237

30 Preparación de trifluoroacetato de 1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]amino}-3-{[(3-aminofenil)metil]amino}-2-propanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 230 sustituyendo 3,3-dimetil-1-butamina en la

204

etapa (a) por ciclopentilamina y (2S)-3-amino-1,2-propanodiol en la etapa (1) por 3-(aminometil)anilina. MS(ES+) m/z 540,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 238

5 Trifluoroacetato de 4-{[(E)-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino](imino)metil]amino}bencenosulfonamida

a) Hidroyoduro de N-[4-(aminosulfonil)fenil]imidotiocarbamato de metilo

10 Una mezcla de yoduro de metilo (0,43 g, 3,00 mmol), 4-tioureidobencenosulfonamida (0,33 g, 1,44 mmol) en acetona (40 mL) se agitó 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente *in vacuo* y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto deseado (0,51 g).
15 MS(ES+) m/z 246,1 [M+H]⁺.

b) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ol

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 114(i) (0,60 g, 2,14 mmol), ácido fenilbórico (0,54 g, 4,40 mmol), 2,0 M Na₂CO₃ (2,5 mL, 5,00 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,30 g, 0,26 mmol)
20 en dioxano (25 mL) se agitó 16 horas a 90 °C en un matraz cerrado herméticamente. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto bruto. La cromatografía rápida (50:1, luego
25 30:1, CH₂Cl₂:MeOH, gel de sílice) proporcionó el compuesto deseado (0,43 g). MS(ES+) m/z 323,2 [M+H]⁺.

c) 1,1-dimetiletil(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)carbamato

30 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 238(b) (0,21 g, 0,65 mmol), 1,1-dimetiletil (3-bromopropil)carbamato (0,46 g, 1,96 mmol) y Cs₂CO₃ (0,64 g, 1,96 mmol) en DMF (16 mL) se agitó 16 hs a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y

MS

agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto bruto. La tritución a partir de hexano (10 mL) proporcionó el compuesto deseado (0,25 g).

5 MS(ES+) m/z 480,2 [M+H]⁺.

d) 4-{7-[(3-Aminopropil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina

El compuesto del Ejemplo 238(c) (0,18 g, 0,37 mmol) se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 (10 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). Después de 1 hora, el disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y 0,5 M NaOH. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado (0,12 g). MS(ES+) m/z

15 380,2 [M+H]⁺.

e) Trifluoroacetato de 4-[[[E)-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino](imino)metil]amino]bencenosulfonamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 238(a) (32 mg, 0,09 mmol), el compuesto del Ejemplo 238(d) (30 mg, 0,08 mmol), DBU (18 mg, 0,118 mmol) y acetonitrilo (2 mL) se agitó durante la noche a 80 °C en un tubo hermético. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparatoria (YMC CombiPrep

25 ODS-A, 20 mm i.d. x 50 mm, 20 mL/min, gradiente, A: agua-ácido trifluoroacético al 0,1%, B: acetonitrilo-ácido trifluoroacético al 0,1%, acetonitrilo 10-90% durante 8 min., detección de UV a 214 nm) para proporcionar el compuesto del título (24 mg). MS(ES+) m/z 577,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 239

Preparación de trifluoroacetato 4-[[[E)-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino](imino)metil]amino]bencenosulfonamida

476

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 238 sustituyendo el ácido fenilbórico en la etapa (b) por ácido 2-pirrolebórico. MS(ES+) m/z 566,4 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 240

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)-N'-(4-nitrofenil)guanidina

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 238 sustituyendo 4-tioureidobencenosulfonamida en la etapa (a) por N-(4-hidroxifenil)tiourea. MS(ES+) m/z 543,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 241

15 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil)-N'-(4-hidroxifenil)guanidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 238 sustituyendo 4

20

tioureidobencenosulfonamida en la etapa (a) por N-(4-nitrofenil)tiourea. MS(ES+) m/z 514,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

25 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(4-clorofenil)urea

a) ácido de [3-(((4-Clorofenil)amino)carbonil)amino)fenil]bórico

30 Se agregó 4-clorofenil isocianato (0,52 g, 3,50 mmol) a ácido (3-aminofenil)bórico (0,48 g, 3,50 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C. Luego de 5min, se dejó calentar la reacción a TA. Después de 4 hs, se eliminó la mitad del disolvente *in vacuo* y la reacción se vertió en agua (50 mL). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con

agua y Et₂O. El sólido se secó bajo vacío durante 2 hs a 40 °C para proporcionar el compuesto deseado (0,80 g). MS(ES+) m/e 290,0 [M+H]⁺.

b) 1,1-Dimetiletil [3-({2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-[3-({[(4-clorofenil)amino]carbonil}amino)fenil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato

A 1,1-dimetiletil [3-({4-cloro-2-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato (85 mg, 0,20 mmol) y el compuesto del Ejemplo 242(a) (0,12 g, 0,40 mmol) en dioxano (3 mL) se agregó Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,02 mmol) y 2M Na₂CO₃ (0,3 mL). El recipiente de reacción se purgó con argón, luego se cerró herméticamente y se calentó a 95 °C durante 16 hs. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía rápida (MeOH/CH₂Cl₂ 0,5% a 2%, gel de sílice) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido (0,12 g). MS(ES+) m/e 649,0 [M+H]⁺.

c) Trifluoroacetato de N-(3-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(4-clorofenil)urea

Se agregó ácido trifluoroacético (1 mL) a una disolución del compuesto del Ejemplo 242(b) (0,12 g, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). Después de 2 horas a TA, se eliminó el disolvente *in vacuo* y el residuo se sometió a HPLC de fase inversa (YMC Combiscreen ODS-A 57x30mm, 25mL/min, gradiente, A:acetonitrilo-TFA al 0,1%, B:agua-TFA al 0,1%, A 8-75% durante 10 min, detección de UV a 214) para proporcionar el compuesto del título (80 mg). MS(ES+) m/e 548,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 243

278

Preparación de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-metilurea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por metilisocianato. MS(ES+) m/z 452,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 244

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(fenilmetil)urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por bencilisocianato. MS(ES+) m/z 528,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 245

Preparación de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-etilurea

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por etilisocianato y 1,1-dimetietil [3-({4-cloro-2-[4-({(1,1-dimetiletil)oxi}carbonil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato en la etapa (b) por 1,1-dimetiletil 4-({[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}metil)-1-piperidincarboxilato MS(ES+) m/z 506,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 246

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-etilurea

1779

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por etilisocianato. MS(ES+) m/z 466,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 247

5 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(1-metiletil)urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por isopropilisocianato. MS(ES+) m/z 480,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 248

15 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 3-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 4-(trifluorometil)fenilisocianato. MS(ES+) m/z 582,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 249

25 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-[4-(trifluorometil)fenil]urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 4-(trifluorometil)fenilisocianato. MS(ES+) m/z 582,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 250

30 Preparación de trifluoroacetato N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-[3-(metiloxi)fenil]urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 3-(metoxi)fenilisocianato. MS(ES+) m/z 544,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 251

Preparación de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-[4-(metiloxi)fenil]urea

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 4-(metoxi)fenilisocianato. MS(ES+) m/z 544,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 252

15 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(fenilmetil)urea

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por bencilisocianato y 1,1-dimetiletil [3-({4-cloro-2-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato en la etapa (b) por 1,1-dimetiletil 4-({[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}metil)-1-piperidincaboxilato. MS(ES+) m/z 568,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 253

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 3-clorofenilisocianato y 1,1-dimetiletil [3-({4-cloro-2-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino]-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato en la etapa (b) por 1,1-dimetiletil

V31

4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)metil)-1-piperidincarboxilato. MS(ES+) m/z 588,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 254

5 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(3-metiloxi)fenil]urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 3-metoxifenilisocianato y 1,1-dimetiletil [3-((4-cloro-2-[4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)propil]carbamato en la etapa (b) por 1,1-dimetiletil
15 4-([2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi)metil)-1-piperidincarboxilato MS(ES+) m/z 584,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 255

20 Preparación de trifluoroacetato N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-[2-(metiloxi)fenil]urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 2-(metoxi)fenilisocianato. MS(ES+) m/z
25 544,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 256

30 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 5-isocianato-2,3-dihidro-1H-indeno.
35 MS(ES+) m/z 554,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 257

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(2-clorofenil)urea

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 2-clorofenilisocianato. MS(ES+) m/z 548,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 258

- 10 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(3-clorofenil)urea

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 3-clorofenilisocianato. MS(ES+) m/z 548,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 259

- 20 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(4-cianofenil)urea

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 4-cianofenilisocianato. MS(ES+) m/z 540,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 260

- 30 Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-(3-cianofenil)urea

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 3-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 4-cianofenilisocianato. MS(ES+) m/z 539,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 261

153

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-ciclohexilurea

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por ciclohexilisocianato. MS(ES+) m/z 520,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 262

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)acetamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por cloruro de acetilo y 1,1-dimetiletil [3-({4-cloro-2-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1,2,5-oxadiazol-3-il]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il}oxi)propil]carbamato en la etapa (b) por 1,1-dimetiletil 4-({[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}metil)-1-piperidincaboxilato MS(ES+) m/z 477,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 263

Preparación de trifluoroacetato de 3-({[(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)amino]carbonil}amino)benzoato

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por 4-isocianatobenzoato. MS(ES+) m/z 586,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 264

Preparación de trifluoroacetato de N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-3-(metiloxi)propanamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del Ejemplo 242 sustituyendo 4-clorofenilisocianato en la etapa (a) por cloruro de 3-(metiloxi)propanoilo. MS(ES+) m/z 481,0 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 265

Preparación de 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-([3-((2-[4-(metiloxi)fenil]etil)amino)propil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metil-3-butin-2-ol;

10 a) 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-cloro-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ol

Una disolución del compuesto del Ejemplo 114(g) (2,0 g, 5,8 mmol) en THF (270 mL) se enfrió a -100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó n-butil litio (7,2 mL, 18 mmol, 2,5M en hexanos) a -78 °C durante 4 minutos
15 utilizando una bomba de jeringa. Después de otros 3 min. a -100 °C se agregó borato de trimetilo (2,1 mL, 19 mmol). Se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla se dejó entibiar a TA. Después de 3 hs, se agregó una disolución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (13 mL) en 3M NaOH
20 (4,3 mL). Después de otros 45 minutos, la reacción se enfrió rápidamente dividiéndola entre EtOAc y 1N HCl. La capa acuosa se extrajo con EtAOc adicional y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* y
25 el residuo se trituró con MeOH/CH₂Cl₂ al 3% para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo pálido (0,96 g). MS(ES+) m/z 281,0 [M+H]⁺.

b) 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-([3-((2-[4-(metiloxi)fenil]etil)amino)propil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metil-3-butin-2-ol;
30

Se agregó Cs₂CO₃ anhidro (1,4 g, 4,2 mmol) a una disolución del compuesto del Ejemplo 265(a) (1,0 g, 3,6 mmol) en DMF (40 mL) a TA. Después de 5 min., se agregó 1,3-dibromopropano (2,9 g, 14 mmol) y la mezcla se calentó

VBS

a 60 °C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y la torta de filtro se enjuagó con EtAOc. El filtrado combinado se concentró hasta obtener un residuo marrón, el cual se disolvió en DMF (40 mL). Se agregó Et₃N (1,9 mL, 14 mmol) y 2-[4-(metiloxi)fenil]etanamina (1,9 mL, 13 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 30 min., la reacción se enfrió a TA y se enfrió rápidamente dividiéndola entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtAOc adicional y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar un sólido de color marrón. La trituration con Et₂O proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,4 g). MS(ES+) m/z 472,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 266 - Composición en cápsulas

Una forma de dosificación para administrar la presente invención por vía oral se produce llenando una cápsula de gelatina dura estándar que consta de dos partes con los ingredientes en las proporciones indicadas en la Tabla I, dada a continuación.

Tabla I

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
4-(4-Fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina;	25 mg
Lactosa	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Ejemplo 267 - Composición parenteral inyectable

Una forma inyectable de administrar la presente invención se hace agitando 1,5% en peso de 1-[2-(4-aminofurazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1-H-imidazo[4,5-

CPB

c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 268 - Composición en tabletas

La sacarosa, el sulfato de calcio dihidratado y un
5 inhibidor de Akt como se muestra en la Tabla II a
continuación, se mezclan y granulan en las proporciones
indicadas con una disolución de gelatina al 10%. Los
gránulos húmedos se criban, se secan, se mezclan con el
almidón, el talco y el ácido esteárico; se criban o tamizan
10 y se comprimen en una tableta.

Tabla II

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3- clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-N-[3- (dimetilamino)propil]-1H-imidazo[4,5- c]piridina-7-carboxamida;	20 mg
sulfato de calcio dihidratado	30 mg
sacarosa	4 mg
almidón	2 mg
talco	1 mg
ácido esteárico	0,5 mg

Aunque las realizaciones preferidas de la invención
están ilustradas en lo precedente, se entenderá que la
15 invención no se limita a las instrucciones específicas
descritas en la presente memoria y que se reservan todos lo
derechos respecto de todas las modificaciones comprendidas
en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

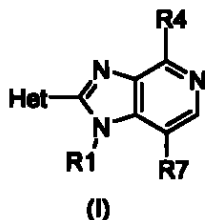
4/3/7

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

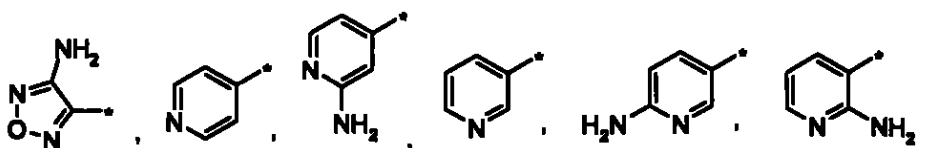
1. Un compuesto de la Fórmula (I):

5

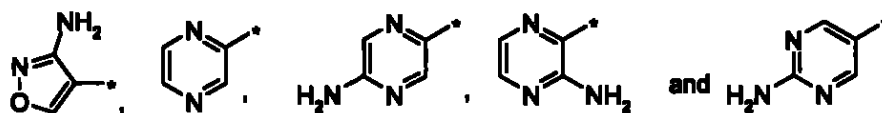


en el que:

Het se selecciona entre el grupo que consiste en:



10



15

20

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno

o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

5 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que
10 consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ y $-OH$ protegido, en el que n es 0-2,

20 R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y
 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$,
25 $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

30 R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo

V3d

seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

5 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y R^7 se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$,
10 $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, en el que n es 0-2, m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y arilo, cada uno de
15 los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi y amino, N-acilamino,
20 oxo, hidroxilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido,
25 halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

30 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
35 que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-

acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, 5 cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

R9 y R10, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo 10 seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

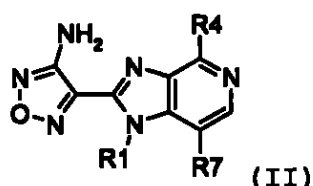
en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, 15 alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

20 2. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1 representado por la siguiente Fórmula (II):

25



en la que:

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados 30 entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo,

LPH

cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo que
 5 contiene entre 1 y 4 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que
 10 consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y un anillo
 15 aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono
 20 sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo,
 25 hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)_nR² y -OH protegido,

en el que n es 0-2,

30 R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido,
 35 arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

R5 y R6, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y

R^7 se selecciona entre hidrógeno, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos y arilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi y amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre

1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y -OH protegido,

5 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

10 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, 15 cicloalquilo que contiene entre 1 y 4 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y -OH protegido,

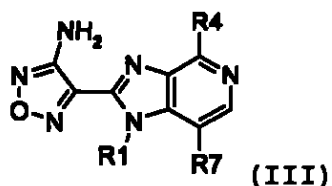
20 R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

25 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

30 excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

4. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (II), como se describe en la reivindicación 3.

35 5. Un compuesto de la Reivindicación 1 representado por la siguiente Fórmula (III):



en la que:

R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-

acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_nR^2$ y $-OH$ protegido,

en el que n es 0-2,

5 R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y

10 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

15 R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

20 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y

R^7 se selecciona entre $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nNR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

30 en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

35 R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, fenilo, piperazina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi y amino, N-acilamino, 5 oxo, hidroxil, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, 10 halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

15 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo 20 que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, 25 cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido,

R^9 y R^{10} , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo 30 seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, 35 alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo

28/11/79

sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es 0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

5 6. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (III), como se describe en la reivindicación 5.

7. Un compuesto representado por la Fórmula (II), como se define en la reivindicación 3, en la que:

10 R¹ se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C₁-C₁₂;

15 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

20 R⁷ se selecciona entre -C(O)NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nNR⁹R¹⁰, -(CH₂)_nOR⁸, -O-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰ y -N-(CH₂)_mNR⁹R¹⁰, en el que n es 0-2;

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

30 R⁸ es alquilo, piperidina, imidazolidina, fenilo, piperazina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi y amino, N-acilamino,

35

hidroxi, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido,

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxi, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, -NR²R³, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo sustituido,

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

8. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (II), como se describe en la reivindicación 7.

9. Un compuesto representado por la Fórmula (III), como se define en la reivindicación 5, en la que:

R^1 se selecciona entre: alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$, en el que n es 0-2;

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo, piperidina, imidazolidina, fenilo, piperazina, piperidilo y pirrolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, alcoxi y amino, N-acilamino, hidroxilo, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido,

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo

WSD

que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, halógeno, arilo y arilo sustituido,

5 R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más
10 sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

 en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂
15 sustituido;

 excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

 10. Una sal, un hidrato, un solvato o un fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de
20 la Fórmula (II), como se describe en la reivindicación 9.

 11. Un compuesto representado por la Fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en la que:

 R¹ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
25 que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre
30 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes

V/S1

seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

5 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos
10 heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, $-C(O)OR^2$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$ y $-S(O)_nR^2$,

20 en el que n es 0-2,

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y

25 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$,
30 $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

R^5 y R^6 , tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo
35 seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el

252

anillo se sustituye opcionalmente con uno o más
sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y
dimetilamino,

5 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno,
alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo
sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12}
sustituido, y n es 0-2; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-$
10 $(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,
en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada
por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
15 en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido
con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
que consiste en: hidroxilo, alcoxi y amino, N-acilamino,
oxo, hidroxilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-$
20 $S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida,
ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y
3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo
sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos,
halógeno, arilo y arilo sustituido, cicloalquilo y
cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos,
25 estando cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquilo
que contiene entre 1 y 3 heteroátomos opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi,
ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxilo, hidroxilo, $-$
30 $C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro,
ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y
3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo
y arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno,
35 alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo

sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es 0-2;

R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C₁-C₁₂,
 5 cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, -C(O)OR², -
 10 S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, -NR²R³, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

en el que R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo
 15 sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y n es 0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

20 12. Una sal, un hidrato, un solvato o un fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la reivindicación 11.

25 13. Un compuesto representado por la Fórmula (II), tal como se define en la reivindicación 3, en la que:

R¹ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo
 30 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo que contiene entre 1 y
 35 3 heteroátomos sustituidos con uno o más sustituyentes

154

seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno, arilo C₁-C₁₂ y arilo C₁-C₁₂ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino y halógeno;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene entre 3 y 16 átomos de carbono y opcionalmente contiene uno o más heteroátomos, siempre que cuando el número de átomos de carbono sea 3, el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y que cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contenga al menos un heteroátomo, y opcionalmente esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxí, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, halógeno, -C(O)OR², -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶ y -S(O)_nR²,

en el que n es 0-2,

R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, -C(O)OR², -S(O)_nR², -C(O)NR²R³, -S(O)₂NR²R³, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

WS

R5 y R6, tomados junto con el nitrógeno al cual se acoplan, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta algún otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, en los que el anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre amino, metilamino y dimetilamino,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^9R^{10}$ y $-N-(CH_2)_mNR^9R^{10}$,

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, amino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi y amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, guanadina, guanadina sustituida, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno, arilo y arilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, estando cada uno de dichos cicloalquilo y cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, hidroxí, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y

286

3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

5 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

10 R^9 y R^{10} son hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, 15 cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

20 en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2;

excepto 4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina

25 14. Una sal, un hidrato, un solvato o un fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (II), como se describe en la reivindicación 13.

30 15. Un compuesto representado por la Fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, en la que:

35 R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y
 5 arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxil, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

10 R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ y $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

15 R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo
 20 y arilo sustituido,

R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes
 25 seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
 30 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12}
 35 sustituido, y n es 0-2.

150

16. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la reivindicación 15.

5 17. Un compuesto representado por la Fórmula (II), como se define en la reivindicación 3, en la que:

R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, 10 ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y 15 arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

20 R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ y $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

25 R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo y arilo sustituido,

30 R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes 35 seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi,

VSA

aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxí, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, $-C(O)OR^2$, $-S(O)_nR^2$, $-C(O)NR^2R^3$, $-S(O)_2NR^2R^3$, $-NR^2R^3$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo y arilo sustituido,

en el que R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C_1-C_{12} , alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C_1-C_{12} sustituido, y n es 0-2.

18. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (II), como se describe en la reivindicación 17.

15 19. Un compuesto representado por la Fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en la que:

R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxí, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

30 R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ y $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,

en el que n es 0-2,

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

H60

R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: piperidina, piperidina sustituida, fenilo y fenilo sustituido,

5 R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi,
10 aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, halógeno y arilo;

20. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-
15 fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la reivindicación 19.

21. Un compuesto representado por la Fórmula (II), como se define en la reivindicación 3, en la que:

20 R^1 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxil, alcoxi, amino, N-acilamino, ciclopropilo y halógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos y arilo C_1-C_{12} ;

25 R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} y arilo C_1-C_{12} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo,
30 alquilo sustituido, alcoxi, acetamida, ciano, nitrilo, urea, urea sustituida, ariloxi, hidroxil, alcoxi, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro y halógeno; y

R^7 se selecciona entre $-(CH_2)_nOR^8$, $-O-(CH_2)_mNR^8R^9$ y $-N-(CH_2)_mNR^8R^9$,

35 en el que n es 0-2,

461

m es 1-6, en el que la cadena de carbono formada por m opcionalmente se sustituye,

5 R^8 es alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: piperidina, piperidina sustituida, fenilo y fenilo sustituido,

10 R^9 es hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3 heteroátomos, arilo C_1-C_{12} , cicloalquilo sustituido, arilo C_1-C_{12} sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi, ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxil, metilamino, dimetilamino, hidroxialquilo, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo que contiene entre 1 y 3
15 heteroátomos, halógeno y arilo;

22. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (II), como se describe en la reivindicación 21.

20 23. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

4-(4-Fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-furazan-3-ilamina;

25 4-[4-(3-Cloro-fenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]furazan-3-ilamina;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina;

30 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-(2-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[4-(2-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[1-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina;

35 4-[4-(3-Clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

102

- 4-[4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-(ciclopropilmetil)-4-(3-furanil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 5 4-[1-(5-aminopentil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-(6-aminohexil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-(5-aminopentil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 10 4-[1-(6-aminohexil)-4-(3-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-(3-Amino-2,2-dimetilpropil)-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina;
- 15 4-[1-(5-aminopentil)-4-(3-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-(6-aminohexil)-4-(3-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[4-fenil-1-(3-piperidinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 20 4-[4-(3-clorofenil)-1-(3-piperidinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[4-(4-clorofenil)-1-(3-piperidinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 25 4-[1-(3-aminopropil)-4-(2-tienil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[1-(3-aminopropil)-4-(1-piperidinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;
- 30 1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-tiofen-3-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;

1463

1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-piridin-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;

5 1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-piridin-3-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;

1-[2-(4-Aminofurazan-3-il)-1-etil-4-furan-3-il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-aminopirrolidin-1-il)metanona;

10 1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-cloro-1-etil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

15 1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(1H-pirrol-2-il))-1-etil-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

20 1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-furan-2-il-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

25 2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;

30 2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;

2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2,3-dicloro-fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico[1-(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;

- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-cloro-fenil)-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-(4-
cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;
- 5 2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-4-(2-hidroxi-
fenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico [1-
(4-cloro-bencil)-2-hidroxi-etil]-amida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3-cloro-fenil)-1-etil-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
pirrolidin-3-ilamida;
- 10 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-fenil-1-etil-1H-
imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-
etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
15 pirrolidin-3-ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(2-amino-fenil)-1-etil-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
pirrolidin-3-ilamida;
- 20 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3-amino-fenil)-1-etil-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
pirrolidin-3-ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3-bromo-fenil)-1-etil-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
pirrolidin-3-ilamida;
- 25 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(1-naftalenil)-1-etil-
1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
pirrolidin-3-ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(tiofen-2-il)-1-etil-1H-
imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico pirrolidin-3-
30 ilamida;
- 2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3,4-
metilenodioxifenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-
ácido carboxílico pirrolidin-3-ilamida;

165

2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-(3,5-dicloro-fenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-ácido carboxílico
pirrolidin-3-ilamida;

5 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(4-bifenilil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(2,4-diclorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

15 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-4-(feniletinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol;

20 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(2-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

(2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)metanol;

25 2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-4-clorofenol;

30 4-(1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil) carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

Hob

4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

5 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(1-benzotien-2-il)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

4-[1-etil-4-fenil-7-(4-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-4-[4-(metiloxi) fenil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol;

15 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-4-(4-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[4-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

20 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-N-(2-[(fenilmetil) amino]etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

25 3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenol;

4-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil) carbonil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}benzonitrilo;

30 1-[2-(4-Amino-furazan-3-il)-4-fenil-1-piperidin-4il-1-H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-1-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona;

4-(4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(3-(metilamino)-1-pirrolidinil) carbonil]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

H67

4-(4-(2,5-clorofenil)-1-etil-7-([3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

5 4-[4-(2,5-diclorofenil)-1-etil-7-(4-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-(3-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

10 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-etil-4-(1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

15 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-(4-bromofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1-(4-piperidinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

20 4-{7-[(4-aminobutil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{1-etil-4-fenil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

25 4-{4-(3-clorofenil)-1-etil-7-[(4-piperidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[7-[(4-aminobutil)oxi]-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{7-[(2-aminoetil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

30 4-{1-etil-4-fenil-7-[(3-pirrolidinilmetil)oxi]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

180

4-(7-{[(2S)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

5 4-[1-etil-4-fenil-7-(3-piperidiniloxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-metil-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

10 N-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metil}-N,1-dimetil-4-piperidinamina;

4-(1-etil-4-fenil-7-{[2-(4-piperidinil)etil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

15 4-{1-(4-aminobutil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(7-{[(2R)-2-amino-3-fenilpropil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

20 4-{1-(4-aminobutil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

25 4-(1-(4-aminobutil)-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{1-etil-7-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

30 4-(1-etil-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]metil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

(3-amino-2,2-dimetilpropil){[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]metil}amina;

469

4-(7-([3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]metil)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

5 4-(1-etil-7-([2-(metilamino)etil]oxi)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[1-etil-4-fenil-7-([2-([fenilmetil)amino]etil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 4-(1-etil-4-fenil-7-([3-piperidinilmetil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(7-([5-aminopentil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

15 4-(7-([3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

1-(4-aminobutil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-4-fenil-N-(2-([fenilmetil)amino]etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

20 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-N-3-pirrolidinil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

4-[7-([3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

25 4-(7-([3S]-3-amino-1-pirrolidinil]metil)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

30 4-[1-etil-7-(hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-[1-etil-4-fenil-7-(1-piperazinilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(7-([2-(dimetilamino)etil]oxi)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

170

- 4-(1-etil-4-fenil-7-{[(2S)-2-pirrolidinilmetil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 5 4-(1-etil-4-fenil-7-{[(2R)-2-pirrolidinilmetil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-(3-aminopropil)-1-(1-metiletil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 10 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(1-metiletil)-4-fenil-N-2-propen-1-il-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(4-morfolinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 15 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;
- 20 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(2-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(3-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 25 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-(4-clorofenil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-4-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;
- 30 N-(1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-pirrolidinil)-N-metilacetamida;

281

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-[3-(dimetilamino)propil]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

5 2-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}-4-clorofenol;

4-[7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-4-(2-piridinil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 4-(7-{[3-(dimetilamino)propil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-7-{[3-(4-morfolinil)propil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

15 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-ciclopentil-4-fenil-N-3-pirrolidinil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-ciclopentil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

20 4-(1-ciclopentil-7-{[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-7-{[3-(metilamino)propil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

25 4-{1-etil-7-[(3-hidrazinopropil)oxi]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]etanol;

30 4-(1-etil-7-{[3-(hidroxiamino)propil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

(3R)-1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-pirrolidinol;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-N-[3-(diethylamino)propil]-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

5 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[3-(2-metil-1-piperidinil)propil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

4-(1-metil-7-[[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

10 4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

15 4-(1-butil-7-[[3-(metilamino)-1-pirrolidinil]carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-{7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-butil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

20 4-[7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

N-(2-aminoetil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-(4-fluorofenil)-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

25 4-{1-(4-aminofenil)-7-[(3-amino-1-pirrolidinil)carbonil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

30 1-[[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi]-3-(4-morfolinil)-2-propanol;

N-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]-4-piperidincarboxamida;

35 4-[7-[[3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]carbonil]-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

270

4-(1-etil-7-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

Trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

1-(1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona;

1-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-3-piperidincarboxamida;

(2-aminoetil)(2-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}etil)amina;

4-(1-etil-4-fenil-7-{[2-(1-piperazinil)etil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

Trifluoroacetato de 4-(7-{[2-(4-acetil-1-piperazinil)etil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-7-{[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]oxi}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(1-etil-4-fenil-7-{[3-(1-piperazinil)propil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

Trifluoroacetato de 4-(1-etil-4-fenil-7-{[2-(1-piperidinil)etil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)[2-(dimetilamino)etil]metilamina;

1274

3-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]-1,2-propanodiol;

5 N-(3-amino-2-hidroxipropil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

N-(2-amino-3-hidroxipropil)-2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxamida;

10 N-(3-{2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-7-[(3-aminopropil)oxi]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il}fenil)-N'-fenilurea;

3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}-1-propanol;

15 (4-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]carbonil}-2-piperazinil)metanol;

4-[1-etil-7-({3-[(metiloxi)metil]-1-piperazinil)carbonil}-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

4-(7-{[3-({[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amino}propil]oxi}-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina;

25 (2S)-2-[(3-{[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il]oxi}propil)amino]-4-metil-1-pentanol;

1-[2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-hidroxi-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]-1,2-hidrazinadicarboxilato de dietilo; y

30 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-({3-({2-[4-(metiloxi)fenil]etil)amino}propil]oxi}-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metil-3-butin-2-ol;

128

24. Una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la reivindicación 23.

5 25. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 26. Un proceso para preparar una composición farmacéutica la cual contiene un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la reivindicación 1 y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco del mismo en asociación con un vehículo o
15 diluyente farmacéuticamente aceptable.

27. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un cáncer y una artritis en un mamífero que tenga necesidad del mismo, el cual comprende administrar a
20 dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, como se describe en la reivindicación 1 y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco del mismo.

28. El método de la reivindicación 27 en el que
25 el mamífero es un ser humano.

29. Un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un cáncer y una artritis en un mamífero que tenga necesidad del mismo, el cual comprende administrar a
30 dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula II, como se describe en la reivindicación 3 y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El método de la reivindicación 29 en el que
35 el mamífero es un ser humano.

2776

31. El método de acuerdo con la reivindicación 27 en el que dicho cáncer está seleccionado de entre los siguientes: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de pecho, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmonar, hepático, melanoma, de ovario, pancreático, de prostata, sarcoma y tiroideo.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 29 en el que dicho cáncer está seleccionado entre los siguientes: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de pecho, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmonar, hepático, melanoma, de ovario, pancreático, de prostata, sarcoma y tiroideo.

33. Utilización de un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la reivindicación 1 y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento que se utiliza para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o una afección seleccionada entre cáncer y artritis.

34. El método para inhibir la actividad Akt en un mamífero que tenga necesidad del mismo, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, como se describe en la reivindicación 1 y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El método de la reivindicación 34 en el que el mamífero es un ser humano.

36. Un método para tratar cáncer en un mamífero que tenga necesidad del mismo, el cual comprende: administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de

1177

a) un compuesto de la Fórmula (I), como se describe en la reivindicación 1 y/o una sal, un hidrato, un solvato o un pro-fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y

5 b) al menos un agente anti-neoplásico.

37. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico está seleccionado del grupo que esencialmente consiste en agentes antimicrotubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, 10 inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de vía de señal de transducción; inhibidores de angiogénesis de quinasa tirosina no 15 receptora, agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización de ciclo celular.

38. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es un agente antimicrotubular seleccionado entre diterpenoides y vinca alcaloides 20

39. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide.

40. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es un vinca alcaloide. 25

41. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es un complejo de coordinación de platino.

42. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina. 30

43. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es paclitaxel.

44. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es carboplatino. 35

178

45. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es vinorelbina.

46. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente antineoplásico es un inhibidor de vía
5 de señal de transducción.

47. El método de la reivindicación 46, en el que el inhibidor de vía de señal de transducción es un inhibidor de una quinasa receptora de factor de crecimiento seleccionada de entre el grupo que consiste
10 en VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, y c-fms.

48. El método de la reivindicación 46, en el que el inhibidor de vía de señal de transducción es un inhibidor de una quinasa serina/treonina seleccionada de
15 entre el grupo que consiste en rafk, akt y PKC-zeta.

49. El método de la reivindicación 46, en el que el inhibidor de vía de señal de transducción es un inhibidor de una quinasa serina/treonina seleccionada de entre la familia src de quinasas.

50. El método de la reivindicación 49, en el que el inhibidor de vía de señal de transducción es un inhibidor de c-src.
20

51. El método de la reivindicación 46, en el que el inhibidor de vía de señal de transducción es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado entre los
25 inhibidores de farnesiltransferasa y geranilgeranil transferasa.

52. El método de la reivindicación 46, en el que el inhibidor de vía de señal de transducción es un inhibidor de una quinasa serina/treonina seleccionada de
30 entre el grupo que consiste en PI3K.

53. El método de la reivindicación 36, en el que al menos un agente anti-neoplásico es un inhibidor de señalización de ciclo celular.

WPA

54. El método de la reivindicación 53, en el que el inhibidor de señalización de ciclo celular está seleccionado entre inhibidores del grupo CDK2, CDK4 y CDK6.

5 55. Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para la utilización en terapia.

56. La utilización de una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para la preparación de un medicamento que es útil en el
10 tratamiento del cáncer.

57. Un compuesto seleccionado entre:

4-[7-Bromo-4-cloro-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-amina

Ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-metil-4-
15 fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-7-carboxílico; y

4-Cloro-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo.

58. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (I) y/o sus sales, hidratos, solvatos y
20 pro-fármacos farmacéuticamente aceptables, que comprende convertir 4-cloro-5-nitro-6-fenil-3-piridincarboxilato de etilo en un compuesto de la Fórmula (I), y a partir de allí opcionalmente preparar su sal, hidrato, solvato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable.

25 59. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (II) y/o sus sales, hidratos, solvatos y pro-fármacos farmacéuticamente aceptables, que comprende convertir 4-(7-bromo-4-cloro-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-1,2,5-oxadiazol-3-amina a un compuesto
30 de la Fórmula (II) y a partir de allí opcionalmente preparar su sal, hidrato, solvato o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable.

60. Un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula (II) y/o sus sales, hidratos, solvatos y

1180

pro-fármacos farmacéuticamente aceptables, que comprende
convertir ácido 2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-
metil-4-fenil-1H-imidazo[4,5-c]piridina-7-carboxílico a
un compuesto de la Fórmula (II) y a partir de allí
5 opcionalmente preparar su sal, hidrato, solvato o pro-
fármaco farmacéuticamente aceptable.

61. Un método para tratar o disminuir la
gravedad de una enfermedad o afección seleccionada
entre un cáncer y una artritis en un mamífero que tenga
10 necesidad del mismo, el cual comprende administrar a
dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de
4-[1-etil-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-
c]piridin-2-il]-furazan-3-ilamina y/o una sal, un
hidrato, un solvato o un pro-fármaco del mismo.

VPS/

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

5 La invención se refiere a compuestos novedosos de 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, al uso de dichos compuestos como inhibidores de la actividad de la proteína quinasa B y en el tratamiento del cáncer y la artritis.

482

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> HEERDING, DIRK A.
CLARK, TAMMY J.
5 DREWRY, DAVID HAROLD
LEBER, JACK DALE
SAFONOV, IGOR
YASMASHITA, DENNIS S.
- <120> INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD DE AKT
10 <130> PU60417
<140> A ASIGNAR
<141> desconocido
<150> 60/490851
<151> 2003-07-29
15 <150> 60/491055
<151> 2003-07-30
<150> 60/493101
<151> 2003-08-06
<150> 60/494752
20 <151> 2003-08-13
<150> 60/507014
<151> 2003-09-29
<150> 60/530847
<151> 2003-12-18
25 <160> 1
<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
<210> 1
<211> 14
<212> PRT
30 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Péptido sintético biotinilado sobre el cual
se mide la transferencia de fosfato-gamma
del ATP.
35 <400> 1

W3

Ala Arg Lys Arg Glu Arg Ala Tyr Ser Phe Gly His His
Ala

1

5

10

5

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU60417	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/210 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/USD4/24340	International filing date (day/month/year) 28 July 2004 (28.07.2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29 July 2003 (29.07.2003)
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the Report**

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/24340

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/4965, 31/305, 31/44; A01N 43/54, 43/42; C07D 401/00, 403/00, 405/00, 409/00, 411/00, 413/00,
US CL : 541/255.05, 275, 303; 544/324, 405; 546/118

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 541/255.05, 275, 303; 544/324, 405; 546/118

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN: structure searched in file REGISTRY, and answer set crossed in file CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,336,257 (BALDWIN et al) 22 June 1982 (22.06.1982), column 2, lines 1-50, column 3, lines 30-40.	1
—		
Y		2, 25, 26
X	BARRACLOUGH et al, Cardiotonic 'C' Ring Modified Isocoumarin Analogues, Archiv der Pharmazie, Vol. 323, pages 507-512, (1990), page 507, compounds 10, 11 and 13.	1
X	YUTILOV et al, Synthesis and Proton NMR Spectra of 2-Heterosaryl-substituted Imidazo[4,5-b]pyridines and Imidazo[4,5-c]pyridines, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Vol. 7, pages 940-947 (1989), page 940 and page 942. Russ.	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 December 2004 (02.12.2004)

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Zachary C. Tucker

Telephone No. —



Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06007246 00000000

Folios: 485

Fecha (AMD): 2006-01-26 17:05:34

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

235
486

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)

Radicación: 06007246 00000000

Folios: 485

Fecha (AMD): 2006-01-26 17:05:34

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Intelectual División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha: