PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030383- -00000-0000
Fecha 2008-03-27 16:31:53 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 223

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ARVIDSSON, Per I; ARZEL, Erwan; BURROWS, Jeremy; CLAESSON, Martina; RAY, Colin; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier y SÖDERMAN, Peter. Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje. Nacionalidad o Domicilio: Suecia.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001114 Fecha: 02/10/06

Publicación Internacional No. WO 2007/040438 A3 Fecha: 12/04/07

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINA NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS"

⑦ Clasificación Internacional (51) A61P 25/00 ; A61K 31/429 ; 31/444

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

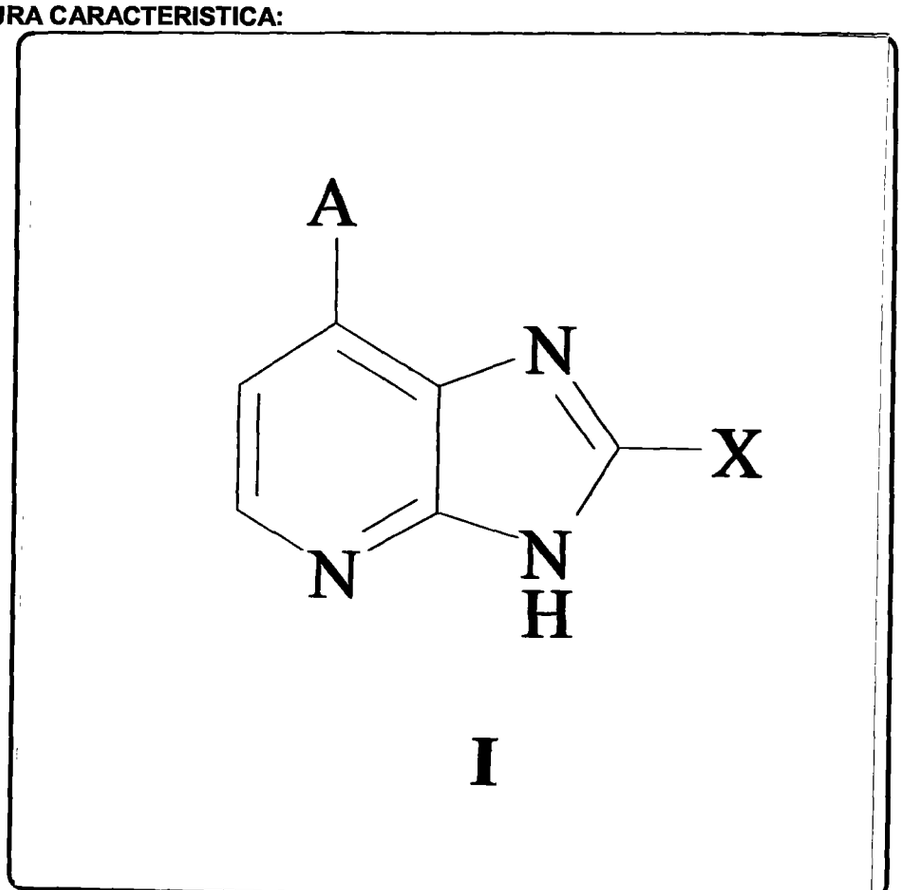
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SE	03/10/05	0502172-0

⑨ Comprobante de Pago No. 08-20,636 **Fecha:** 10 de Marzo de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: _____

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,636
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030383- -00000-0000
Fecha: 2008-03-27 16:31:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1751416	10/03/2008	6,960,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

01 NOV 2007

PABLO MENDEZ BA
NOTARIO

MARTHA LUCIA ARCI AS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

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 **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma

   Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald

de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

COMO NOTARIO SEGUNDO DEL CIRCULO DE BOGOTA CERTIFICO QUE LA COPIA QUE PRECEDE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

01 NOV 2007

PABLO MENDEZ APARICIO
NOTARIO (E)

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2004
PABLO [illegible] MOLEY

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca AB,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia, domiciliada en la ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia;

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden;

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at STOCKHOLM, under date of 31 October 1913, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

COMO NOTARIO SEXTO (E) DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2007
PABLO [illegible]
NOTARIO

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
   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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**

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/sous No **G479981**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

01 NOV 2007

PABLO M[illegible] BARAJAS
NO[illegible] (E)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

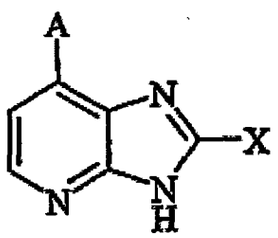
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: A61P 25/00
(22) Fecha de solicitud: 27-03-08	(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 0502172-0 (32) ***Fecha*** 03-10-05 (33) ***País*** SE	(72) Inventor(es): ARVIDSSON, Per I; ARZEL, Erwan; BURROWS, Jeremy; CLAESSON, Martina; RAY, Colin; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier y SÖDERMAN, Peter.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-05-08 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-06 No. de solicitud: ***PCT/SE2006/001114***	(87) Publicación internacional Fecha: ***12-04-07*** N° publicación: ***WO 2007/040438 A3***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINA NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS**

Resumen - Reivindicación(es):

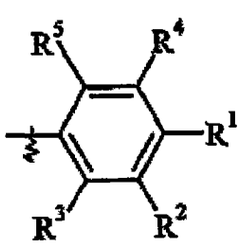
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la formula I



I

en donde



X es o Y;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, CO_2H, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^i$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^i$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6} haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o halalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

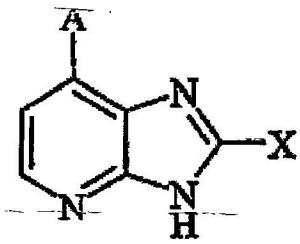
R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c, $C(O)NR^bR^c$ o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

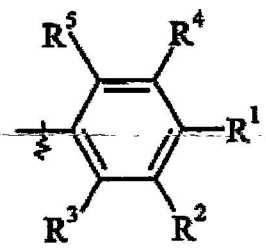
n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.



I

en donde



X es o Y;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, CO_2H, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6} haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o halalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 38-42

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Las reivindicaciones 38-42 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como diagnóstico

.../...

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

Ver hoja adicional

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

1-43, parcialmente 44-45

Comentario sobre Protesta

☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante y, donde aplique, del pago de una tarifa de protesta.

☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante, pero la tarifa de protesta aplicable no fue pagada dentro del tiempo límite especificado en la invitación.

☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda.

Clasificación internacional de patentes (IPC)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se
Los documentos de patente citados pueden ser descargados de www.prv.se siguiendo los links:

- In English/Searches y advisory sevices/Cited documents (servicio en Inglés) o
- e-tjänster/anförda dokument (servicio en Sueco)

Use el número de aplicación como nombre de usuario.
La contraseña es **SXIUNCTWQS**.

Copias en papel pueden ser ordenadas a un costo de 50 SEK por copia desde PVR InterPat (número telefónico 08-782 28 85).

La literatura citada, si es que la hay, se anexará en papel.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

Casilla III

1: Las reivindicaciones 1-43, parcialmente las 44-45 están dirigidas a derivados novedosos de 3H-imidazo[4,5-b]piridina de fórmula I, a una composición farmacéutica que contiene estos compuestos, al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales la inhibición de GSK3 es benéfica, a un proceso para la preparación de estos compuestos, a la parte principal de los compuestos en la reivindicación 44 y al uso de estos compuestos como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula I.

2: Las reivindicaciones 44-45 (parcialmente) dirigidas a 2-(benziloxi)-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina y 2-(benziloxi)-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina y al uso de estos compuestos como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula I.

3: Las reivindicaciones 44-45 (parcialmente) dirigidas a 4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina-2-amina, 4-(4-metoxifenil) piridina-2,3-diamina, 4-(3-metoxifenil)piridina-2,3-diamina, 4-[3-(morfolina-4-il-carbonil)pernil]-3-nitropiridina-2-amina, 4[3-morfolina-4-il-carbonil)fenil]piridina-2,3-diamina y 4-[3-(morfolina-4-il-metil)fenil]piridina-2,3-diamina y al uso de estos compuestos como intermediarios en la preparación de compuestos de fórmula I.

Se ha llevado a cabo una búsqueda parcial, que se relaciona con la invención 1 anteriormente mencionada.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC: ver hoja adicional

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC: C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNACIONAL, WPI DATO, PAJ, CHEM ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03057696 A1 (EISAI CO. LTD.), 17 de Julio de 2003 (17.07.2003), ver los ejemplos en las páginas 163-176, reivindicación 100 --	1, 6-8, 11, 31-32, 36
A	WO 9907703 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 18 de Febrero de 1999 (18.02.1999) --	1-45
A	WO 03080607 A1 (ALTANA PHARMA AG), 2 de Octubre de 2003 (02.10.2003) --	1-45
A	WO 2005030770 A1 (ALTANA PHARMA AG), 7 de Abril de 2005 (07.04.2005) --	1-45

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
23 de Marzo de 2007	27-03-2007

Nombre y dirección de correo de la ISA/	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Solveig Gustavsson/ELY Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2005030771 A1 (ALTANA PHARMA AG), 7 de Abril de 2005 (07.04.2005)	1-45
	--	
A	WO 2004016611 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 de Febrero de 2004 (26.02.2004)	1-45
	--	
A	US 6583154 B1 (NORMAN Y COL), 24 de Junio de 2003 (24.06.2003)	1-45
	--	

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

24/02/2007

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03057696 A1	17/07/2003	AT 327236 T	15/06/2006
		AU 2003235741 A	00/00/0000
		BR 0306785 A	09/11/2004
		CA 2472479 A	17/07/2003
		CN 1630657 A	22/06/2005
		DE 60305446 D	00/00/0000
		DK 1474425 T	25/09/2006
		EP 1474425 A,B	10/11/2004
		SE 1474425 T3	
		EP 1707566 A	04/10/2006
		IL 162884 D	00/00/0000
		JP 2005524621 T	18/08/2005
		MX PA04006614 A	04/10/2004
		NO 20043290 A	22/09/2004
		PT 1474425 T	29/09/2006
		RU 2004124054 A	10/04/2005
		SI 1474425 T	31/10/2006
		US 20040186127 A	23/09/2004
		US 20050124649 A	09/06/2005
		ZA 200406272 A	16/11/2005
WO 9907703 A1	18/02/1999	AP 9801312 D	00/00/0000
		AT 296825 T	15/06/2005
		AU 7927498 A	01/03/1999
		BG 104107 A	31/08/2000
		BR 9811844 A	08/08/2000
		CA 2293621 A,C	18/02/1999
		CN 1264381 A,T	23/08/2000
		DE 69830409 D,T	26/01/2006
		EP 1003744 A,B	31/05/2000
		ES 2241146 T	16/10/2005
		HR 980434 A	30/04/1999
		HU 0002956 A	28/08/2001
		ID 24300 A	13/07/2000
		IL 133430 D	00/00/0000
		IS 5294 A	10/12/1999
		JP 3711238 B	02/11/2005
		JP 2001512729 T	28/08/2001
		MA 24629 A	01/04/1999
		NO 996178 A	14/02/2000
		OA 11277 A	29/07/2003
		PL 338575 A	06/11/2000
		TR 200000333 T	22/05/2000
		US 6187778 B	13/02/2001
		ZA 9806968 A	04/02/2000

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

24/02/2007

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03080607 A1	02/10/2003	AU 2003226706 A	00/00/0000
		BR 0308785 A	11/01/2005
		CA 2480385 A	02/10/2003
		CN 1642955 A	20/07/2005
		EP 1490366 A	29/12/2004
		IL 163625 D	00/00/0000
		JP 2005525388 T	25/08/2005
		MX PA04009283 A	25/01/2005
		NO 20044633 A	23/12/2004
		NZ 535959 A	26/05/2006
		PL 372409 A	25/07/2005
		US 7138399 B	21/11/2006
		US 20050171125 A	04/08/2005
WO 2005030770 A1	07/04/2005	AU 2004276014 A	07/04/2005
		BR PI0414933 A	07/11/2006
		CA 2540243 A	07/04/2005
		CN 1856495 A	01/11/2006
		EP 1670796 A	21/06/2006
		KR 20060092297 A	22/08/2006
		MX PA06003351 A	08/06/2006
		NO 20061317 A	23/03/2006
		US 20060293302 A	28/12/2006
WO 2005030771 A1	07/04/2005	AU 2004276015 A	07/04/2005
		BR PI0414972 A	07/11/2006
		CA 2540083 A	07/04/2005
		CN 1856491 A	01/11/2006
		EP 1675854 A	05/07/2006
		KR 20060092220 A	22/08/2006
		MX PA06003349 A	08/06/2006
		NO 20061344 A	24/03/2006
WO 2004016611 A1	26/02/2004	AU 2003251272 A	00/00/0000
		BR 0313461 A	05/07/2005
		CA 2495511 A	26/02/2004
		CN 1684964 A	19/10/2005
		EP 1539759 A	15/06/2005
		IL 166413 D	00/00/0000
		JP 2006503010 T	26/01/2006
		KR 20060005333 A	17/01/2006
		MX PA05001581 A	25/04/2005
		NO 20051265 A	12/05/2005
		NZ 538156 A	29/09/2006
		SE 0202462 D	00/00/0000
		US 20050261333 A	24/11/2005
		ZA 200500887 A	22/02/2006

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

24/02/2007

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001114

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6583154 B1	24/06/2003	AT 323088 T	15/04/2006
		AU 747920 B	30/05/2002
		AU 2659099 A	23/08/1999
		CA 2319275 A	12/08/1999
		DE 69930835 D,T	19/10/2006
		DK 1054887 T	08/05/2006
		EP 1054887 A,B	29/11/2000
		SE 1054887 T3	
		JP 2003502272 T	21/01/2003
		PT 1054887 T	30/06/2006
		SI 1054887 T	31/08/2006
		US 6187777 B	13/02/2001
		WO 9940091 A	12/08/1999
		ES 2257851 T	01/08/2006
		ZA 9900967 A	06/08/1999
		US 6566503 B	20/05/2003
		US 7115379 B	03/10/2006
		US 20030027990 A	06/02/2003
		US 20060275297 A	07/12/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001114

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38-42
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 38-42 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic

.../...

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-43, partially 44-45

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001114

International patent classification (IPC)

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.
The password is **SXIUNCTWQS**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001114

Box III

1: Claims 1-43, partially 44-45 directed to novel 3H-imidazo[4,5-b]pyridine derivatives of formula I, to a pharmaceutical composition containing these compounds, to the use of these compounds for the manufacture of a medicament for the treament of diseases in which inhibition of GSK3 is beneficial, to a process for the preparation of these compounds, to the main part of the compounds in claim 44 and to the use of these compunds as intermediates in the preparation of compounds of formula I.

2: Claims 44-45 (partially) directed to 2-(benzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-3-nitropyridine and 2-(benzyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)-3-nitropyridine and to the use of these compounds as intermediates in the preparation of compounds of formula I.

3: Claims 44-45 (partially) directed to 4-(4-methoxyphenyl)-3-nitropyridin-2-amine, 4-(4-methoxyphenyl)pyridine-2,3-diamine, 4-(3-methoxyphenyl)pyridine-2,3-diamine, 4-[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]-3-nitropyridin-2-amine, 4-[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]pyridine-2,3-diamine and 4-[3-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]pyridine-2,3-diamine and to the use of these compounds as intermediates in the preparation of compounds of formula I.

A partial search has been carried out, which relates to the invention 1 mentioned above.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
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)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03057696 A1 (EISAI CO. LTD.), 17 July 2003 (17.07.2003), see the examples on pages 163-176, claim 100	1,6-8,11, 31-32,36
A	WO 9907703 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 18 February 1999 (18.02.1999)	1-45
A	WO 03080607 A1 (ALTANA PHARMA AG), 2 October 2003 (02.10.2003)	1-45
A	WO 2005030770 A1 (ALTANA PHARMA AG), 7 April 2005 (07.04.2005)	1-45

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 but 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" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 March 2007	27-03-2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Solveig Gustavsson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001114

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005030771 A1 (ALTANA PHARMA AG), 7 April 2005 (07.04.2005)	1-45
A	WO 2004016611 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 February 2004 (26.02.2004)	1-45
A	US 6583154 B1 (NORMAN ET AL), 24 June 2003 (24.06.2003)	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/02/2007

International application No.
PCT/SE2006/001114

WO	03057696	A1	17/07/2003	AT	327236	T	15/06/2006
				AU	2003235741	A	00/00/0000
				BR	0306785	A	09/11/2004
				CA	2472479	A	17/07/2003
				CN	1630657	A	22/06/2005
				DE	60305446	D	00/00/0000
				DK	1474425	T	25/09/2006
				EP	1474425	A,B	10/11/2004
				SE	1474425	T3	
				EP	1707566	A	04/10/2006
				IL	162884	D	00/00/0000
				JP	2005524621	T	18/08/2005
				MX	PA04006614	A	04/10/2004
				NO	20043290	A	22/09/2004
				PT	1474425	T	29/09/2006
				RU	2004124054	A	10/04/2005
				SI	1474425	T	31/10/2006
				US	20040186127	A	23/09/2004
				US	20050124649	A	09/06/2005
				ZA	200406272	A	16/11/2005
WO	9907703	A1	18/02/1999	AP	9801312	D	00/00/0000
				AT	296825	T	15/06/2005
				AU	7927498	A	01/03/1999
				BG	104107	A	31/08/2000
				BR	9811844	A	08/08/2000
				CA	2293621	A,C	18/02/1999
				CN	1264381	A,T	23/08/2000
				DE	69830409	D,T	26/01/2006
				EP	1003744	A,B	31/05/2000
				ES	2241146	T	16/10/2005
				HR	980434	A	30/04/1999
				HU	0002956	A	28/08/2001
				ID	24300	A	13/07/2000
				IL	133430	D	00/00/0000
				IS	5294	A	10/12/1999
				JP	3711238	B	02/11/2005
				JP	2001512729	T	28/08/2001
				MA	24629	A	01/04/1999
				NO	996178	A	14/02/2000
				OA	11277	A	29/07/2003
				PL	338575	A	06/11/2000
				TR	200000333	T	22/05/2000
				US	6187778	B	13/02/2001
				ZA	9806968	A	04/02/2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/02/2007

International application No.
PCT/SE2006/001114

WO	03080607	A1	02/10/2003	AU	2003226706	A	00/00/0000
				BR	0308785	A	11/01/2005
				CA	2480385	A	02/10/2003
				CN	1642955	A	20/07/2005
				EP	1490366	A	29/12/2004
				IL	163625	D	00/00/0000
				JP	2005525388	T	25/08/2005
				MX	PA04009283	A	25/01/2005
				NO	20044633	A	23/12/2004
				NZ	535959	A	26/05/2006
				PL	372409	A	25/07/2005
				US	7138399	B	21/11/2006
				US	20050171125	A	04/08/2005
WO	2005030770	A1	07/04/2005	AU	2004276014	A	07/04/2005
				BR	PI0414933	A	07/11/2006
				CA	2540243	A	07/04/2005
				CN	1856495	A	01/11/2006
				EP	1670796	A	21/06/2006
				KR	20060092297	A	22/08/2006
				MX	PA06003351	A	08/06/2006
				NO	20061317	A	23/03/2006
				US	20060293302	A	28/12/2006
WO	2005030771	A1	07/04/2005	AU	2004276015	A	07/04/2005
				BR	PI0414972	A	07/11/2006
				CA	2540083	A	07/04/2005
				CN	1856491	A	01/11/2006
				EP	1675854	A	05/07/2006
				KR	20060092220	A	22/08/2006
				MX	PA06003349	A	08/06/2006
				NO	20061344	A	24/03/2006
WO	2004016611	A1	26/02/2004	AU	2003251272	A	00/00/0000
				BR	0313461	A	05/07/2005
				CA	2495511	A	26/02/2004
				CN	1684964	A	19/10/2005
				EP	1539759	A	15/06/2005
				IL	166413	D	00/00/0000
				JP	2006503010	T	26/01/2006
				KR	20060005333	A	17/01/2006
				MX	PA05001581	A	25/04/2005
				NO	20051265	A	12/05/2005
				NZ	538156	A	29/09/2006
				SE	0202462	D	00/00/0000
				US	20050261333	A	24/11/2005
				ZA	200500887	A	22/02/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

24/02/2007

International application No.
PCT/SE2006/001114

US	6583154	B1	24/06/2003	AT	323088	T	15/04/2006
				AU	747920	B	30/05/2002
				AU	2659099	A	23/08/1999
				CA	2319275	A	12/08/1999
				DE	69930835	D,T	19/10/2006
				DK	1054887	T	08/05/2006
				EP	1054887	A,B	29/11/2000
				SE	1054887	T3	
				JP	2003502272	T	21/01/2003
				PT	1054887	T	30/06/2006
				SI	1054887	T	31/08/2006
				US	6187777	B	13/02/2001
				WO	9940091	A	12/08/1999
				ES	2257851	T	01/08/2006
				ZA	9900967	A	06/08/1999
				US	6566503	B	20/05/2003
				US	7115379	B	03/10/2006
				US	20030027990	A	06/02/2003
				US	20060275297	A	07/12/2006

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de Abril de 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/040438 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 19/08* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2006/001114

(22) Fecha de Registro Internacional:
2 de Octubre de 2006 (02.10.2006)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0502172-0 3 de Octubre de 2005 (03.10.2005) SE

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América*): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (*para Estados Unidos de América solamente*): **ARVIDSSON, Per I** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ARZEL, Erwan** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BURROWS, Jeremy** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **CLAESSON, Martina** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **RAY, Colin** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **REIN, Tobias** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ROTTICCI, Didier** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **SÖDERMAN, Peter** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agente: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

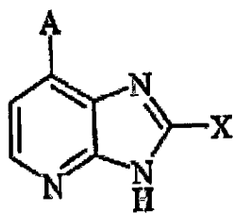
(84) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— *con reporte de búsqueda internacional*
— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
31 de Mayo de 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINA NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS



(I)

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula (I) en donde X es o Y; como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, un proceso para su preparación y nuevos intermediarios usados allí, las formulaciones farmacéuticas que contiene dichos compuestos terapéuticamente activos y al uso de dichos compuestos activos en terapia.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/040438 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 19/08* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2006/001114

(22) International Filing Date: 2 October 2006 (02.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0502172-0 3 October 2005 (03.10.2005) SE

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **ARVIDSSON, Per I** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ARZEL, Erwan** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BURROWS, Jeremy** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **CLAESSON, Martina** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **RAY, Colin** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **REIN, Tobias** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ROTTICCI, Didier** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **SÖDERMAN, Peter** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

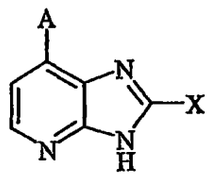
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

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*

(88) Date of publication of the international search report:
31 May 2007

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

(54) Title: NOVEL IMIDAZO [4,5 -B] PYRIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3 FOR USE IN THE TREATMENT OF DEMENTIA AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS



(I)

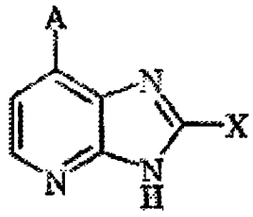
(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula (I) Wherein X is or Y; as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of salt thereof, a process for their preparation and new intermediates used therein, pharmaceutical formulations containing said therapeutically active compounds and to the use of said active compounds in therapy.

WO 2007/040438 A3

DERIVADOS DE IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINA NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de formula (I)



(I)

en donde X es o Y; como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo, un proceso para su preparación y nuevos intermediarios usados allí, las formulaciones farmacéuticas que contiene dichos compuestos terapéuticamente activos y al uso de dichos compuestos activos en terapia.

DERIVADOS DE IMIDAZO[4,5-B]PIRIDINA NOVEDOSOS COMO INHIBIDORES DE LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA3 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA Y TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de formula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con un proceso para la preparación de los compuestos de formula I y a nuevos intermediarios usados allí.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una proteína serina/treonina quinasa compuesta de dos isoformas (α y β), que están codificadas por genes distintos pero que son altamente homólogos dentro del dominio catalítico. La GSK3 está altamente expresada en el sistema nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila varios sustratos incluyendo tau, β-catenina, glicógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa y el factor 2b de iniciación de elongación (eIF2b). La insulina y los factores de crecimiento activan la proteína quinasa B, la cual fosforila la GSK3 en el residuo 9 de serina y la inactiva.

Enfermedad de Alzheimer (AD) demencias, y taupatías

La AD está caracterizada por disminución cognitiva, disfunción colinérgica y muerte neuronal, enredos neurofibrilares y placas seniles que consisten de

depósitos amiloide-β. La secuencia de estos eventos en la AD no es clara, pero se cree que están relacionados. La glicógeno sintasa quinasa 3β (GSK3β) o Tau (τ) que fosforila la quinasa fosforila selectivamente la proteína τ asociada con microtúbulo en neuronas en sitios que están hiperfosforilados en los cerebros AD. La proteina τ hiperfosforilada tiene menor afinidad para los microtúbulos y se acumula como filamentos helicales pareados, que son los componentes principales que constituyen los enredos neutrofibrilares y los hilos del neutrópilo en los cerebros AD. Esto produce la despolimerización de los microtúbulos, lo cual conduce a la muerte de axonas y distrofia neurítica. Los enredos neurofibrilares se encuentran consistentemente en enfermedades tales como AD, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo-demencia de Gaum, degeneración corticobasal, demencia pugilística y trauma en la cabeza, síndrome de Down, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Niemann-Pick y Enfermedad de Pick. La adición de amiloide-β a cultivos hipocampales primarios produce hiperfosforilación de τ y un estado tipo filamentos helicales pareados mediante la inducción de la actividad de GSK3β, seguida por interrupción del transporte axonal y muerte neuronal (Imahori y Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997). La GSK3β marca preferencialmente los enredos neurofibrilares y ha mostrado ser activa en neuronas pre-enredadas en cerebros AD. Los niveles de proteína GSK3 también son aumentados en 50% en tejido cerebral de pacientes AD. Adicionalmente, la GSK3β fosforila la piruvato deshidrogenasa, una enzima clave en la ruta glicolítica y evita la conversión de piruvato a acetil-Co-A (Hoshi et al, PNAS 93:2719-2723, 1996). La Acetil-Co-A es crítica para la síntesis de acetilcolina, un neurotransmisor con funciones cognitivas. Así, la inhibición de la GSK3β puede tener efectos benéficos en la progression así como los déficits cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas anteriormente.

Enfermedades Neurodegenerativas Crónicas y Agudas

Se ha mostrado que la activación de la ruta PI3K /Akt mediada por factor de crecimiento juega un papel clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta ruta produce la inhibición de GSK3β. Estudios recientes (Bhat et. al., PNAS 97:11074-11079 (2000)) indican que la actividad de GSK3β está aumentada en modelos celulares y animales de neurodegeneración tales como isquemia cerebral o después de la pérdida del factor de crecimiento. Por ejemplo, la fosforilación del sitio activo estaba aumentada en neuronas vulnerables a apóptosis, un tipo de muerte celular que se pensaba comúnmente que ocurría en enfermedades degenerativas crónicas y agudas tales como enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington y demencia del VIH, ataque isquémico y trauma de cabeza. El litio era neuroprotector en la inhibición de apóptosis en las células y el cerebro a dosis que produjeron la inhibición de GSK3β. Así, los inhibidores de GSK3β podrían ser útiles para atenuar el curso de las enfermedades neurodegenerativas.

Trastornos Bipolares (BD)

Los Trastornos Bipolares están caracterizados por episodios maníacos y episodios depresivos. Se ha usado Litio para tratar el BD basado en sus efectos estabilizadores del humor. La desventaja del litio es la estrecha ventana terapéutica y el peligro de sobredosis que puede conducir a la intoxicación con litio. El descubrimiento reciente que el litio inhibe la GSK3 a concentraciones terapéuticas ha elevado la posibilidad que esta enzima representa un objetivo clave de la acción del litio en el cerebro (Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein y Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996). Por lo tanto, la inhibición de GSK3β puede ser de relevancia terapéutica en el tratamiento del BD asi como en pacientes AD que tienen trastornos afectivos.

Esquizofrenia

La GSK3 está involucrada en las cascadas de trasducción de señal de múltiples procesos celulares, particularmente durante el desarrollo neural. Kozlovsky et al (Am J Psychiatry 2000 May; 157(5):831-3) encontró que los niveles de GSK3β eran 41% menores en los pacientes esquizofrénicos que en sujetos de comparación. Este estudio indica que la esquizofrenia involucra patología de desarrollo neural y que una regulación de GSK3 anormal podría jugar un papel en la esquizofrenia. Adicionalmente, se han reportado ciertos niveles de β-catenina reducidos en pacientes que sufren de esquizofrenia (Cotter et al., Neuroreport 9:1379-1383 (1998)).

Diabetes

La insulina estimula la síntesis de glicógeno en músculos esqueléticos mediante la desfosforilación y así la activación de la glicógeno sintasa. A condiciones de reposo, la GSK3 fosforila e inactiva la glicógeno sintasa mediante desfosforilación. La GSK3 también está sobre-expresada en músculos de pacientes diabéticos Tipo II (Nikoulina et al., Diabetes 2000 Feb;49(2):263-71). La inhibición de GSK3 aumenta la actividad de la glicógeno sintasa disminuyendo de este modo los niveles de glucosa por su conversión a glicógeno. La inhibición de GSK3 puede por lo tanto, ser de relevancia terapéutica en el tratamiento de diabetes Tipo I y Tipo II y neuropatía diabética.

Pérdida del Cabello

La GSK3 fosforila y degrada la β-catenina. La β-catenina es un efector de la ruta para síntesis de queratonina. Se puede conducir a la estabilización de β-catenina para aumentar el desarrollo del cabello. Ratones que expresan una β-

catenina estabilizada mediante mutación de sitios fosforilados por GSK3 sufren un proceso que se asemeja a la morfogénsesis de cabello nuevo (Gat et al., Cell 1998 Nov 25;95 (5):605- 14)). Los nuevos folículos formaron glándulas sebáceas y papilas dérmicas, normalmente establecidas solamente en la embriogénesis. Así, la inhibición de GSK3 puede ofrecer tratamiento para la calvicie.

Contraceptivos orales

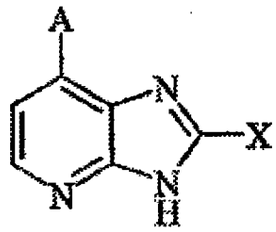
Vijajaraghavan et al. (Biol Reprod 2000 Jun; 62 (6): 1647-54) reportó que la GSK3 es alta en esperma motil versus inmotil. La inmunocitoquímica reveló que la GSK3 está presente en el flagelo y la porción anterior de la cabeza del esperma. Estos datos sugieren que la GSK3 podría ser un elemento clave que subyace la iniciación de motilidad en el epidídimo y la regulación de la función de esperma maduro. Los inhibidores de GSK3 podrían ser útiles como contraceptivos para machos.

Trastornos relacionados con los huesos

Se ha mostrado que los inhibidores de GSK3 podrían usarse para el tratamiento de trastornos relacionados con los huesos. Esto ha sido discutido en p.e., Tobias et al., *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, Feb 2002, pp 41-56.

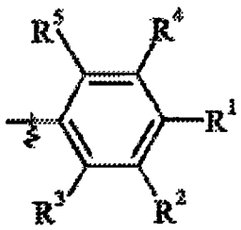
REVELACIÓN DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es proveer compuestos que tienen un efecto inhibidor selectivo en GSK3 y que tienen también una buena biodisponibilidad. En consecuencia, la presente invención, provee un compuesto de la formula I:



I

en donde



X es o Y;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, CO_2H, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC$_{1-6}$, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC$_{1-6}$ haloalquiloC$_{1-6}$, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ y haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC$_{1-6}$ y haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o halalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^h es hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^i es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-3}$, OR^a, halo o CN;

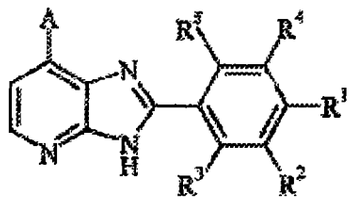
R^k es alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c, $C(O)NR^bR^c$ o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC$_{1-3}$, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

La presente invención se relaciona también con un compuesto de la formula I:



I

en donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, NO2, alquiloC_{1-3}, halalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^1 o $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^j y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido por al menos un OR^a o NR^bR^c;

R^a es hidrógeno, alquilo$_{1-3}$ o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o halalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a , halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

R^m es alquiloC$_{1-3}$, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización de la presente invención provee un compuesto, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i o $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ y haloalquiloC$_{1-3}$;

A es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC$_{1-6}$, haloalquiloC$_{1-6}$, halo, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, está opcionalmente sustituido por al menos un OR^a o NR^bR^c;

R^a es hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, y haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o hal alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Otra realización de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde

R^1 es hidrógeno, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h o SO_2R^i;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h y SO_2R^i;

R^3 y R^5 son hidrógeno;

A es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, halo, o $C(O)NR^bR^c$, dicho alquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido por al menos un OR^a o NR^bR^c;

R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e forman, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde

R^1 es $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$ o $CH_2NR^bR^c$;

R^2, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno;

A es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, halo, OR^k o $C(O)NR^bR^c$, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un NR^bR^c;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^d y R^e forman, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Ya otra realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, CO_2H, NO_2, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización adicional de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CO_2H, NO_2, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, y SO_2R^i;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k o $C(O)NR^bR^c$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} es opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Otra realización de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, CO_2H, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 son hidrógeno;

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6} o $C(O)NR^bR^c$;

R^a se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-3}, en dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo y alquiloC_{1-6} en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e son, alquiloC_{1-6}; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N o O;

R^i es alquiloC_{1-3};

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a o $NR^bC(O)R^c$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde A es fenilo o piridilo.

Ya otra realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde R^3 y R^5 es hidrógeno.

Una realización adicional de la presente invención provee un compuesto de la formula **I**, en donde A es heteroarilo.

Otra realización de la presente invención provee un compuesto de la formula **I**, en donde A es piridilo.

De acuerdo con una realización, la presente invención también se relaciona con un compuesto de la formula **I**, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Otra realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula **I**, en donde dicho arilo es fenilo.

Una realización adicional de la presente invención provee un compuesto de la formula **I**, en donde A está sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k o $C(O)NR^bR^c$, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Una realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula **I**, en donde A está sustituido con OR^k, alquiloC_{1-6}, halo o $C(O)NR^bR^c$.

Una realización adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula **I**, en donde A está sustituido con OR^k y R^k es alquiloC_{1-6}. De acuerdo con una realización de la presente invención R^k es metilo.

Ya una realización adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde R^1 y R^2 son hidrógeno; R^4 es $C(O)NR^bR^c$;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^a es alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}; y

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N.

Una realización de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde R^1 y R^4 son hidrógeno; R^2 es SO_2R^i; y R^1 es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}.

Ya otra realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde R^i es metilo.

Una realización adicional de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde R^2 y R^4 son hidrógeno; A está sustituido con uno o más halo, OR^k o $C(O)NR^bR^c$ y en donde R^k es alquiloC_{1-6}; y

R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3} además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se provee un compuesto de la formula I, en donde A está sustituido con OR^k o $C(O)NR^bR^c$

Otra realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde R^k es alquiloC_{1-6}. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^k es metilo.

Ya otra realización de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}.

Otra realización de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}.

Una realización adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de la formula I, en donde R^1 se selecciona de halógeno, CO_2H, $C(O)NR^bR^c$ y $CH_2NR^bR^c$.

Ya una realización adicional de la presente invención provee un compuesto de la formula I, en donde

R^1 es $C(O)NR^bR^c$ o $CH_2NR^bR^c$; y

R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}.

La presente invención también se relaciona con un compuesto seleccionado de:

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2- {4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-clorofenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)benzamida;

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-piridin-3-il-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 7-(2,4-dimetiioxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilometil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina;

N-(2-cianoetil)-3- {2-[(4-metilpiperazin-1 -il)carbonil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;

7-{3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)propan-1-ol;

7-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

N-{3-[3-(2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]propil}acetamida;

4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]butanonitrilo;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]acetonitrilo;

7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-piperidin-1-iletil)benzamida;

7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

1-{4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

2-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 1-{4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol;

Clorhidrato de 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-isopropoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5- b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-etoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-bjpiridina;

Clorhidrato de 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-bjpiridina;

Clorhidrato N-(3-metoxipropil)-4-(7-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzamida;

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-bjpiridina;

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzamida;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-etoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de (4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}fenil)metanol;

Clorhidrato de N-metil-4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;

Clorhidrato de 2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;

Clorhidrato de (4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}fenil)acetonitrilo;

Clorhidrato del ácido 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzóico;

Ácido 4,4'-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2,7-diil)dibenzóico;

Clorhidrato de 7-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5- b]piridina;

Clorhidrato de 1-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}fenil)etanona;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-(1H-pirrol-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-piridazin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

5-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-carbonitrilo;

7-(4-metoxifenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-(1-metilciclopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-(2-furilmetil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-(butoximetil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-(metoximetil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-(3-metoxipropil)benzamida;
Clorhidrato de 4-{2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;
Clorhidrato de N-(2-metoxietil)-3 -[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzamida;
Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)benzamida;
Clorhidrato de N-(2-cianoetil)-3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzamida;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina; y
Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-3-ilbenzamida;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

La presente invención también se relaciona con compuestos seleccionados de:

2-(benciloxi)-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina;
4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina;
4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina;
2-(benciloxi)-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina;
4-(3-metoxifenil)piridin-2,3-diamina;
4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo;
4-[7-(3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo;
7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-cloro-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida;
4-[7-(4-cianofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo;
7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina;
4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2,3-diamina;
4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-2,3-diamina;
4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzoato de metilo;
Ácido 4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzóico;
4-(7-yodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
4-(7-yodo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;
N-(2-cianoetil)-3-(2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-6]piridin-7-il)benzamina;
4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imdazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;
7-[3-(benciloxi)fenil]-2-{4-[(metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}3*H*-imidazo[4,5-*b*]]piridina;
3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol;
7-{3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;

Ácido 4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;

3-[3-(2-{4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenil]propan-1-ol;

N-{3-[3-(2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propil}acetamida;

4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]butanonitrilo;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]acetonitrilo;

6-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotinato de metilo;

Ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico;

4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo;

Ácido 5-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotínico;

Ácido 4-(7-yodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;

7-yodo-2-[4-(3-metoxipropil-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzoato de metilo;

3-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

Ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico;

3-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;

[4-[2-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-8-il]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

N-[3-[3-[8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonilfenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-8-il]fenoxi]propil]acetamida;
7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
3-(7-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo; y
Ácido 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzóico.

Estos compuestos son útiles como intermediarios en el proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la formula I:

A continuación se listan las definiciones de varios términos usados en la descripción y las reivindicaciones para describir la presente invención.

En esta descripción, el término "alquilo" incluye cadena lineal y ramificada así como grupos alquilo cíclicos. El término alquiloC_{1-3} que tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propil, o ciclopropilo. El término alquiloC_{1-6} que tiene 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, *i*-propil, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *t*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo o ciclohexilo.

El término "alcoxiC_{1-3}" incluye cadenas rectas y ramificadas. El término "alcoxiC_{1-3}" tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, n-propoxi, o i-propoxi.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloaquilo" se refiere a un grupo alquilo, definido anteriormente, en el cual uno o varios de los sustituyentes hidrógeno han sido reemplazados por sustituyentes halógeno, en el cual el término halógeno se definió anteriormente.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático insaturado. El "arilo" puede estar fusionado con un anillo cicloalquilo C_{5-7} para formar un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico. Ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, indanilo o tetralinilo.

Como se usa aquí, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p.e., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo (p.e., piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (p.e. furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, fluorenonilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene 1 heteroátomo.

El término "anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, que puede estar saturado o parcialmente saturado, y el cual puede contener opcionalmente una función carbonilo y que

puede ser, pero sin limitarse a, azetidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 1-metil-1,4-diazepan, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo. En el caso cuando el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo seleccionado de S o N, estos átomos pueden estar opcionalmente en una forma oxidada.

El término "clorhidrato" incluye sales de monoclorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato y tetraclorhidrato.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es una sal de metal de álcali, una sal de metal alcalino térreo o una sal con una base orgánica que produce un catión fisiológicamente aceptable.

Algunos compuestos de formula I pueden tener centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), se entenderá que la invención abarca tales isómeros ópticos, diastereisómeros y geométricos.

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos de formula I como se definieron aquí anteriormente así como a las sales de los mismos. Las sales para uso en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de formula I.

Se entenderá que la presente invención se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de formula I.

Un objeto de la invención es proveer compuestos de formula I para uso

terapéutico, especialmente compuestos que son útiles para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) en mamíferos, incluyendo al hombre. Particularmente, los compuestos de formula **I** que exhiben una afinidad selectiva por GSK-3.

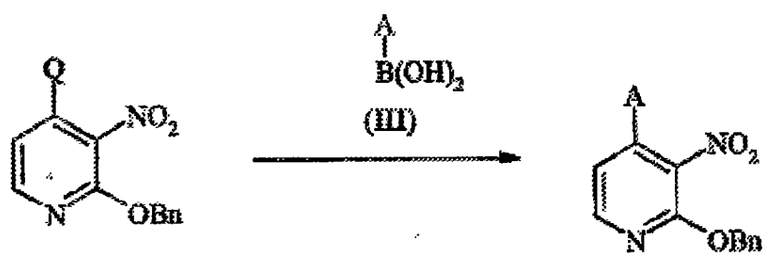
Métodos de Preparación

Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de formula **I** como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. A lo largo de la siguiente descrición de tales procesos, se entiende que, cuando sea apropiado, se agregarán grupos protectores adecuados, y posteriormente se removerán de, los diferentes reactivos e intermediarios de manera que el experto en la técnica de síntesis orgánica lo entenderá fácilmente. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores así como los ejemplos de de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999. Se entenderá que ciertos de los diferentes sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generados por modificaciones de grupo funcional convencionales ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tales están incluidos en el aspecto de proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como

tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de y Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro o en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Métodos de preparación de los Intermediarios

El proceso para la preparación de los intermediarios, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y A son, a menos que se especifique de otra forma, como se definen en la formula **I**, comprende lo siguiente:



(II) (IV)

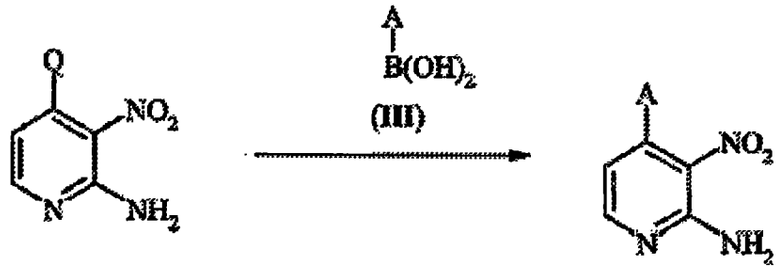
(i) El acoplamiento cruzado de un compuesto de formula **II**, en donde Q es halógeno y Bn es bencilo, con una especie arilo adecuada **III** para dar un compuesto de formula **IV**, se puede realizar mediante la reacción con un ácido aril borónico apropiado o un éster aril borónico. La reacción se puede realizar usando un catalizador de paladio adecuado tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$ junto con un ligando adecuado tal como P(ter-butilo)$_3$, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o 2-(2',6'-dimetoxibifenil)-diciclohexilfosfina o un catalizdor de níquel sobre carbón o $Ni(dppe)Cl_2$ junto con zinc y trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio. Se puede usar una base adecuada tal

como una alquil amina, p.e., trietilamina, o carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio, en la reacción, que se puede realizar en el rango de temperatura de +20 °C a +160 °C, usando un baño de aceite o un horno microondas, en un solvente adecuado o mezcla de solventes tal como tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano/agua, *N,N*-dimetilformamida o dioxano. El ácido borónico o éster borónico se puede formar in situ, mediante la reacción del haluro de arilo correspondiente (p.e., el bromuro de arilo) con un reactivo de alquillitio tal como butilitio, para formar una especie de aril litio intermediaria, que luego reacciona con un compuesto de boro adecuado, p.e., borato de trimetilo, borato de tributilo o borato de triisopropilo.



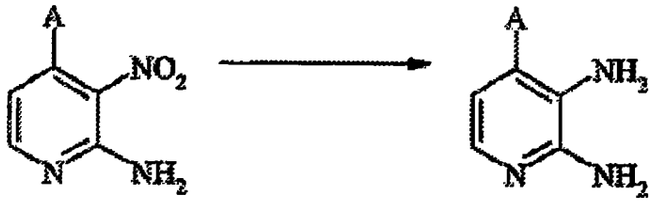
(IV) (V)

(ii) La transformación de un bencil éter del tipo **IV** a una amina del tipo **V** se puede efectuar mediante (a) primero, la reacción de **IV** con un ácido orgánico fuerte, p.e., en ácido trifluoroacético puero, a una temperatura en el rango de 0 °C a +50 °C; (b) segundo, la reacción del intermediario formado con un agente de cloración adecuado tal como oxicloruro de fósforo puro a una temperatura en el rango de +80 °C a +125 °C; (c) finalmente, el calentamiento del intermediario resultante con hidróxido de amonio, usando un horno microondas, hasta una temperatura en el rango de +100 °C a +150 °C.



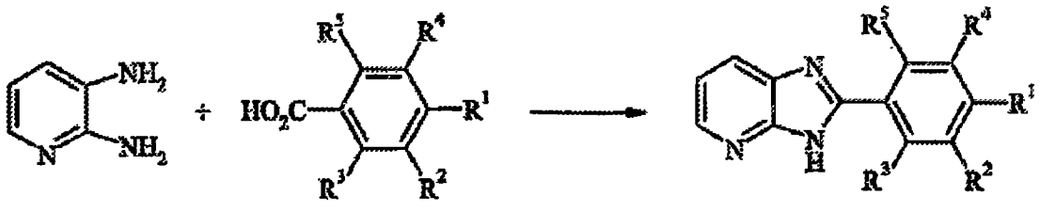
(VI) (V)

(iii) El acoplamiento cruzado de un compuesto de formula **VI**, en donde Q es halógeno, con una especie arilo adecuada **III** para dar un compuesto de formula **V** se puede realizar como se describió anteriormente para el acoplamiento cruzado de **II** y **III** para dar **IV**.



(V) (VII)

(iv) La reducción de un compuesto nitro de formula **V** a una diamina del tipo **VII** se puede efectuar mediante la reacción con un reductor adecuado, p.e., formiato de amonio, en la presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, en un solvente adecuado, p.e., etanol o metanol, a una temperatura en el rango de +20 °C hasta reflujo.

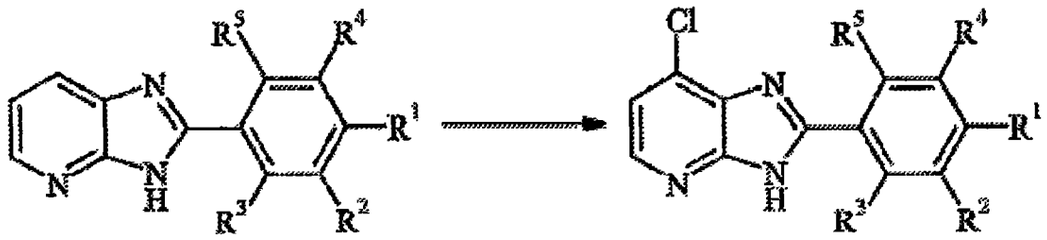


(VIII) (IX) (X)

(v) La condensación de la diamina **VIII** con un ácido carboxílico del tipo **IX** para dar un intermediario **X** se puede realizar mediante (a) Primero, la reacción de **VIII** y **IX** en la presencia de un catalizador adecuado, p.e., o-benzotriazol-1-

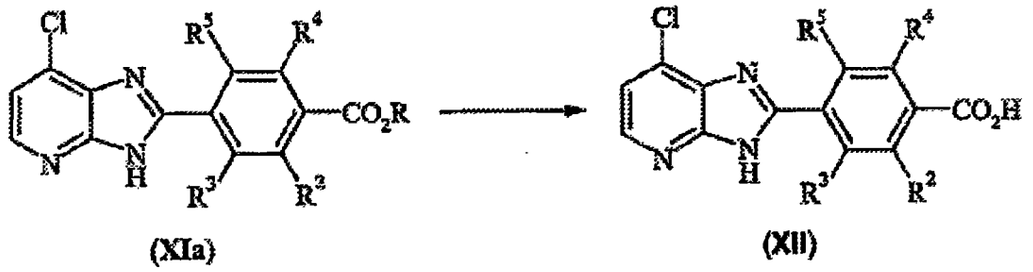
il-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetramemiluronio, en un solvente tal como acetonitrilo, dimetil formamida, o una mezcla de los mismos. Se puede usar una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina en la reacción, que se puede realizar a una temperatura en el rango de 0 °C a +20 °C.

(b) Segundo, calentamiento del intermediario resultante en in ácido orgánico adecuado, p.e., ácido acético, a una temperatura en el rango de +150 °C a +200 °C usando un baño de aceite o un horno microondas.



(X) (XI)

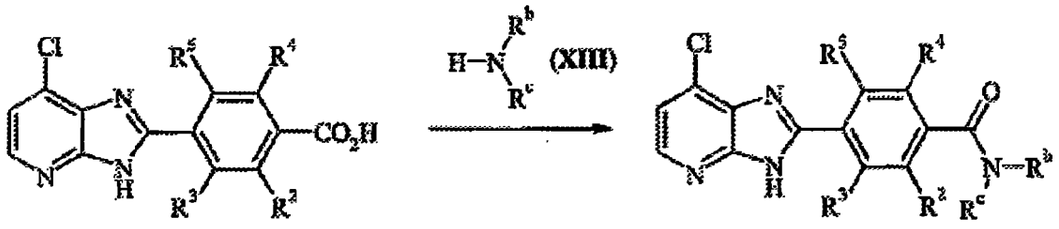
(vi) La conversión de un compuesto del tipo **X** en un cloruro del tipo **XI** se puede lograr mediante (a) primero, la reacción del compuesto del tipo **X** con un oxidante apropiado, p.e., ácido m-cloroperbenzóico, en un solvente adecuado, p.e., ácido acético, a una temperatura en el rango de +20 °C a +30 °C; (b) segundo, la reacción del intermediario formado con oxicloruro de fósforo puro a una temperatura en el rango de +100 °C a +150 °C usando un baño de aceite o un horno microondas.



(XIa) (XII)

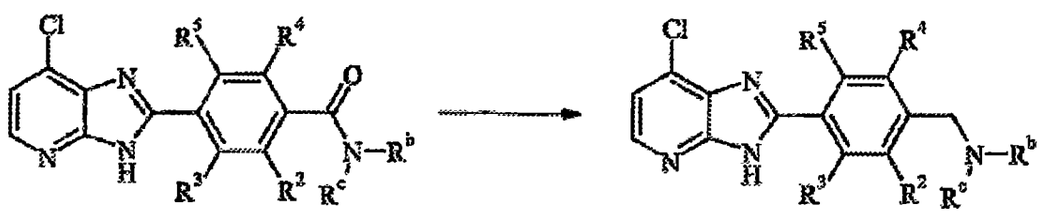
(vii) La hidrólisis de un éster del tipo **XIa** (**XI**, R^1 es CO_2R, en donde R es alquilo, por ejemplo, etilo o metilo) al ácido **XII** correspondiente se puede

efectuar mediante la reacción con una base adecuada, tal como hidróxido de lito, sodio o potasio, o carbonato de potasio, en mezclas de agua y un cosolvente adecuado, p.e., tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura en el rango de +20 °C a +120 °C usando un baño de aceite o un horno microondas.



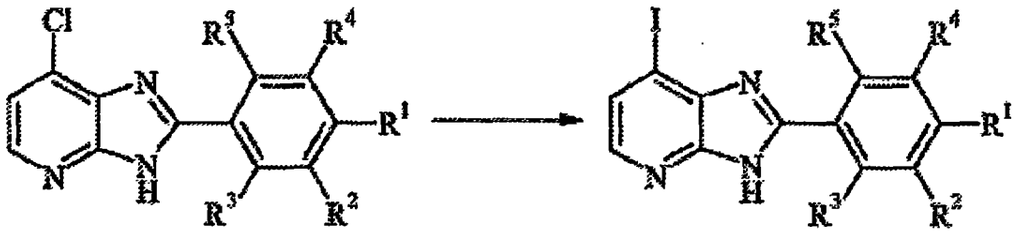
(XII) (XIV)

(viii) La formación de la amida del tipo **XIV** a partir del ácido **XII** correspondiente y una amina **XIII** (en donde R^b y R^c son como se definieron en la formula **I**) se puede realizar mediante la reacción de **XII** y **XIII** en la presencia de un catalizador adecuado, p.e., o-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1 –il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio en un solvente tal como acetonitrilo, dimetil formamida, o una mezcla de los mismos. Se puede usar una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina en la reacción, que se puede realizar a una temperatura en el rango de 0 °C a +20 °C. Alternativamente, una solución de **XII** en un solvente tal como dimetil acetamida puede primero reaccionar con un agente de activación tal como 1,1'-carbonilbis(1*H*-imidazol) a una temperatura en el rango de +80 °C a +120 °C, y luego reaccionar con la amina **XIII** a una temperatura en el rango de +100 °C a +150 °C, usando un baño de aceite o un horno microondas.



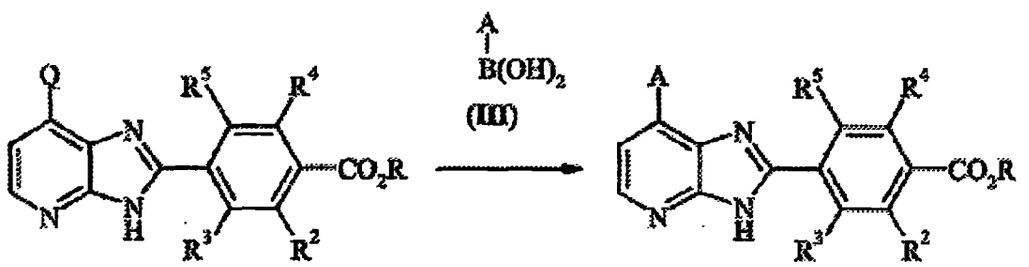
(XIV) (XV)

(ix) Un compuesto del tipo **XIV** (en donde R^b y R^c son como se definieron en la formula **I**) se puede transformar en un compuesto del tipo **XV** (en donde R^b y R^c son como se definieron en la formula **I**) mediante la reacción con un agente reductor adecuado, p.e., borano, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura en el rango de 0 °C a +60 °C.



(XI) (XVI)

(x) Un compuesto del tipo **XI** puede ser transformado en el yoduro **XVI** correspondiente mediante (a) primero, el tratamiento con HCl en un solvente adecuado tal como dietil éter para dar la sal de clorhidrato, y (b) segundo, la reacción de la sal con NaI en un solvente adecuado, p.e., acetonitrilo, a una temperatura en el rango de +150 °C a +175 °C usando un baño de aceite o un horno microondas.

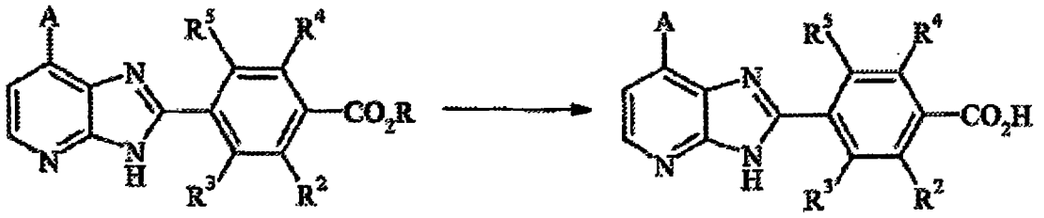


(XIa): Q = Cl
(XVIa): Q = I

(XVII)

(xi) El acoplamiento cruzado de un compuesto de formula **XIa** o **XVIa** (**XVI**, en donde A es como se definió anteriormente y R^1 es CO_2R, en donde R es alquilo, por ejemplo metilo o etilo) con una especie arilo adecuada **III** para dar

un compuesto de formula **XVII**, se puede realizar como se describió anteriormente para el acoplamiento cruzado de **II** y **III** para dar **IV**.

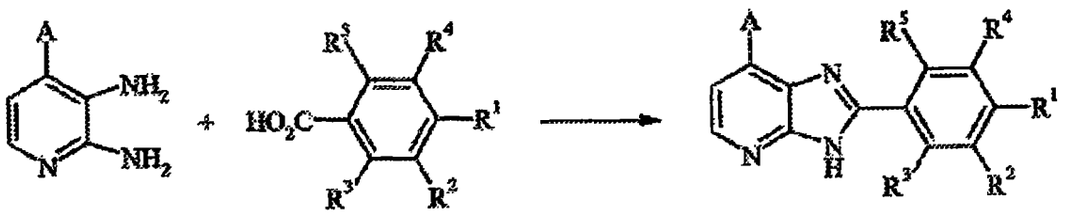


(XVII) (XVIII)

(xii) La hidrólisis de un éster del tipo **XVII** (en donde A es como se definió anteriormente y R^1 es CO_2R en donde R es alquilo, por ejemplo metilo o etilo) al ácido **XVIII** correspondiente se puede efectuar mediante la reacción con una base adecuada, tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, o carbonato de potasio, en mezclas de agua y un cosolvente adecuado, p.e., tetrathidrofurano o metanol, a una temperatura en el rango de +20 °C a +120 °C usando un baño de aceite o un horno microondas.

Métodos de Preparación de los Productos Finales

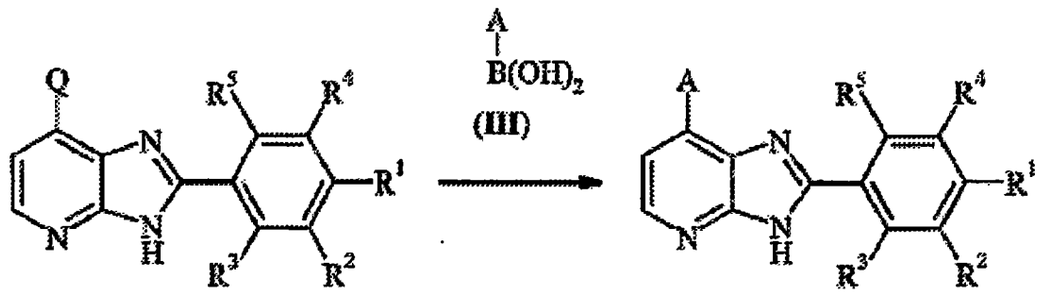
Otro objetivo de la invención son procesos para la preparación de un compuesto de formula general **I**, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y A son, a menos que se especifique de otra forma, como se definió en la formula **I**, que comprende:



(VII) (IX) (I)



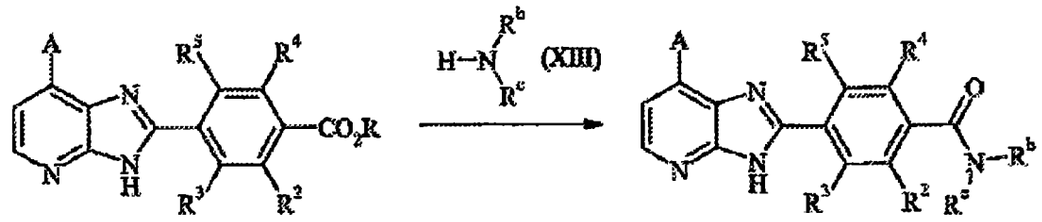
(i) La condensación de una diamina **VII** y un ácido carboxílixo del tipo **IX** para dar un producto del tipo **I**, se puede realizar como se describió anteriormente para la preparación de **X** a partir de **VIII** y **IX**.



(XI): Q = Cl
(XVI): Q = I

(I)

(ii) El acoplamiento cruzado de un compuesto de formula **XI** (Q=Cl) o **XVI** (Q=I) con una especie arilo adecuada **III** para dar un compuesto de formula **I** se puede realizar como se describió anteriormente para el acoplamiento cruzado de **II** y **III** para dar **IV**.

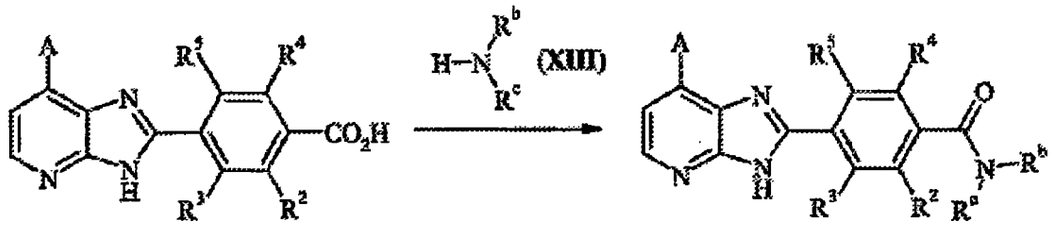


(XVII)

(Ia)

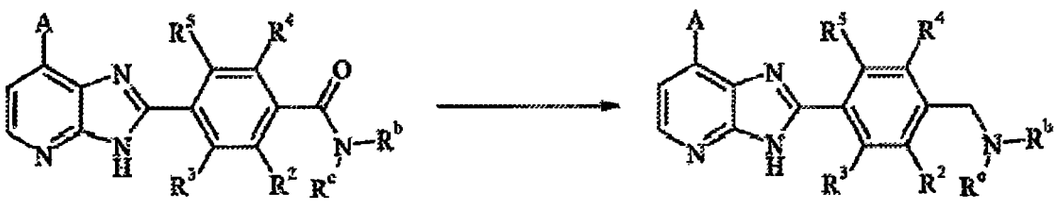
(iii) Un éster del tipo **XVII** se puede transformar en un compuesto del tipo **Ia** (**I**, en donde A es como se definió anteriormente y en donde R^b y R^c son como se definió en la formula **I** y en donde R^1 es CO_2R y en donde R es alquilo, por ejemplo metilo o etilo) mediante (a) primero, el calentamiento puro con una amina **XIII** a una temperatura en el rango de +180 °C a +220 °C usando un baño de aceite o un horno microondas, y (b) segundo, después de enfriamiento, agregar un catalizador adecuado tal como o-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato o hexafluorofosfato de O-(7-

azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio y la reacción continua a una temperatura en el rango de 0 °C a +20 °C.



(XVIII) (Ia)

(iv) La formación de una amida del tipo **Ia** también se puede realizar mediante la reacción de un ácido carboxílico del tipo **XVIII** (en donde R^1 es CO_2H) con una amina del tipo **XIII** (R^b y R^c son como se definieron en la formula I), como se describe para la preparación de **XIV** a partir de **XII** y **XIII**.



(Ia) (Ib)

(v) Un compuesto del tipo **Ia** se puede transformar en un compuesto del tipo **Ib** (**I**, en donde A es como se describió anteriormente y R^1 es $CH_2NR^bR^c$ en donde R^b y R^c son como se definieron en la formula **I**) mediante reducción, como se describió para la transformación de **XIV** a **XV**.

En consecuencia, en un aspecto de la presente invención, se provee un proceso para preparar un compuesto de formula **I**, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y A se definen, a menos que se especifique de otra forma, como en la formula **I**, que comprende:

(i) La condensación de una diamina **VII** y un ácido carboxílico del tipo **IX** mediante primero la reacción de los componentes en la presencia de un

catalizador adecuado, opcionalmente con una base agregada, y luego calentando el intermediario resultante en un ácido orgánico adecuado.

(ii) El acoplamiento cruzado de un compuesto de formula **XI** (Q=Cl) o **XVI** (Q=I) con una especie arilo adecuada **III** mediante la reacción en la presencia de un catalizador de metal adecuado, opcionalmene con una base orgánica o inorgánica agregada.

(iii) Un éster del tipo **XVII**, puede ser acoplado con una amina **XIII** para dar un compuesto del tipo **Ia** (**I**, R^1=C(O)NR^bR^c, en donde R^b y R^c son como se definieron en la formula **I**) primero calentando **XVII** con la amina **XIII** pura, y luego agregando un catalizador adecuado y continuando la reacción.

(iv) La formación de una amide del tipo **Ia** también se puede realizar mediante la reacción de un ácido carboxílico del tipo XVIII con una amina del tipo XIII, en la presencia de un catalizador adecuado, opcionalmente con una base de amina agregada. Alternativamente, el ácido **XVIII** puede primero reaccionar con un agente de activación, y luego con la amina.

(v) Un compuesto del tipo **Ia** puede ser transformado en un compuesto del tipo **Ib** (**I**, A es como se definió anteriormente y R^1 es C-$CH_2NR^bR^c$, en donde R^b y R^c son como se definieron en la formula **I**) mediante el tratamiento con un agente reductor adecuado.

La sal clorhídrica de un compuesto de formula **I** se puede obtener a partir de un compuesto de formula **I** mediante el tratamiento con ácido clorhídrico a una temperatura en el rango de 0 °C a +25 °C, en un solvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o una mezcla de diclorometano/metanol.

Métodos Generales

Todos los solventes usados eran de grado analítico y los solventes anhidros disponibles comercialmente se usaron rutinariamente para las reacciones. Las reacciones se corrieron típicamente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros de RMN ^{1}H, y ^{13}C registrados a 400 MHz para protón, 376 MHz para flúor-19 y 100 MHz para carbono-13, ya sea en un Espectrómetro de RMN Varian Unity+ 400 equipado con una cabeza de sonda BBO de 5mm con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 equipado con una cabeza de sonda de fluo inverso dual de 60 µl con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Bruker DPX400 equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos equipada con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Bruker Avance 600 equipado con una cabeza de sonda BBI de 5mm con gradientes Z. A menos que se note específicamente en los ejemplos, los espectros se registraron a 400 MHz para protón y 100 MHz para carbono-13. Se usaron las siguientes señales de referencia: la línea media de DMSO-d_6 δ 2.50 (^{1}H), δ 39.51 (^{13}C); la línea media de CD_3OD δ 3.31 (^{1}H) o δ 49.15 (^{13}C); $CDCl_3$ δ 7.26 (^{1}H) y la línea media de $CDCl_3$ δ 77.16 (^{13}C) (a menos que se indique de otra forma).

Los espectros de masa se regristraron en un LCMS Waters que consiste de un Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masa cuadripolar ZQ. El espectrómetro de masa estaba equipado con una fuente de ión de electropulverizado (ESI) operada con un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar fue de 3 kV y el voltaje de cono fue de 30 V. El espectrómetro de masa fue barrido entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0.3s. Las separaciones se realizaron en ya sea Waters X-Terra MS C8 (3.5 µm, 50 o 100 mm x 2.1 mm de d.i.) o un ACE 3 AQ (100 mm x 2.1 mm d.i.) obtenido de

ScantecLab. Las velocidades de flujo fueron reguladas a 1.0 o 0.3 mL/min, respectivamente. La temperatura de la columna se ajustó a +40 °C. Se aplicó un gradiente lineal usando un sistema de fase móvil neutro o ácido, partiendo en 100% de A (A: NH_4OAc 10 mM:MeCN 95:5, o HCOOH:MeCN 8 mM 95:5) finalizando en 100% de B (MeCN).

Alternativamente, los espectros de masas se registraron en un sistema LC-MS Waters (Manejador de Muestra 2777C, bomba binaria de 1525 µ, horno de Columna 1500, ZQ, PDA2996 y detector ELS, Sedex 85). La separación se realizó usando una columna Zorbax (C8, 3.0 x 50 mm, 3 µm). Se só un gradiente lineal de cuatro minutos partiendo en 100% de A (A: NH_4OAC 10mM:MeOH 95:5) y finalizando en 100% de B (MeOH). El ZQ estaba equipado con una fuente APPI/APCI combinada y barrida en el modo positivo entre *m/z* 120-800 con un tiempo de barrido de 0.3 s. El repelente de APPI y la corona de APCI se ajustaron a 0.86 kV y 0.80 µA, respectivamente. Adicionalmente, la temperatura de desolvatación (300 °C). el gas de desolvatación (400 L/Hr) y el gas de cono (L/Hr) fueron constantes para el modo APCI y APPI.

El calentamiento en microondas se realizó en una cavidad de microondas en modo sencillo Creador o Smith Syntethizer que produce irradiación continua a 2450 MHz.

Los análisis de HPLC se realizaron en un sistema Agilent HP1000 que consiste de Desgasificador de Micro Vacío G1379A, Bomba Binaria G1312A, auto-muestreador de placa de pozo G1367A, Compartimento de Columna Ajustada con Termostato G1316A y Detector de Arreglo de Diodo G1315B. Columna: X-Terra MS, Waters, 3.0 x 100 mm, 3.5 µm. La temperatura de columna se ajustó a 40 °C y la velocidad de flujo a 1.0 ml/min. El Detector de Arreglo de Diodo se barrió desde 210-300 nm, ancho de paso y pico se ajustó a 2 nm y 0.05 min,

respectivamente. Se aplicó un gradiente lineal, partiendo de 100 % de A (NH_4OAc 10 mM:MeCN 95:5) y finalizando en 100% de B (B: acetonitrilo), en 4 min.

Un procedimiento de trabajo típico después de una reacción consistió de extracción del producto con un solvente tal como acetato de etilo, lavando con agua, seguida por secado de la fase orgánica sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4, filtración y concentración de la solución *al vacío.*

La cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó en placas de TLC Merck (gel de sílice 60 F_{254}) y UV visualizó las manchas. La cromatografía flash se realizó en una Combi Flash® Companion™ usando un columnas flash de fase normal RediSep™. Los solventes típicos usados para la cromatografía flash eran mezclas de heptano /acetato de etilo. Las columnas de intercambio iónico SCX se realizaron en columnas Isolute®. La cromatografía a través de columnas de intercambio iónico se realizó típicamente en solventes o mezclas de solventes tales como metanol y 10% de amoníaco en metanol.

La cromatografía preparativa se corrió en una HPLC de autopurificación Waters con un detector de arreglo de diodo. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 µm. Se usaron gradientes estrechos con MeCN/(NH4Oac 0.1M:MeCN 95:5) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Alternativamente, la purificación se logró en una HPLC semi preparativa Shimadzu LC-8A con un detector Shimadzu SPD-IOA UV-vis. equipada con un a columna Waters Symmetry® (C18, 5 µm, 100 mm x 19 mm). Se usaron gradientes estrechos con MeCN/0.1% de ácido trifluoroacético en MilliQ Water a una velocidad de flujo de 10 ml/min.

Alternativamente la cromatografía preparativa se corrió en un sistema FractionLynx Waters con un Automuestreados combinado con Recolector de Fracción Automatizado (Waters 2767), Bomba de Gradiente (Waters 2525),

Bomba de Regeneración (Waters 600), Bomba de Compensación (Waters 515), Separador Active Waters, Cambio de Columna (Waters CFO), PDA (Waters 2996) y espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna; XBridge™ Prep C8 5 µm OBD™ 19 x 100mm, con columna guarda; Cartucho XTerra® Prep MS C8 10 µm 19 x 10mm. Se aplicó un gradiente de 100% de A (95% de NH_4Oac 0.1M en MilliQ water y 5% de MeCN) a 100% de B (100% de MeCN) para la separación de LC a velocidad de flujo de 25ml/min. El PDA fue barrido en 210-350nm. El espectrómetro de masa ZQ se corrió con ESI en modo positivo. El voltaje capilar fue de 3kV y el coltaje de Cono fue de 30V. La activación mezclada, señal UV y MS, determinó la recolección de la fracción.

La formación de sales de clorhidrato de los productos finales se realizó típicamente mediante disolución en solventes o mezclas de solventes tales como dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano/metanol, seguido por adición de HCl 1M en dietil éter.

Se ha usado las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso;
CDI	diimidazol carbonilo;
CH_2Cl_2	diclorometano;
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina;
DMF	*N,N*-dimetilformamida;
éter	dietil éter;
EtOAc	acetato de etilo;
EtOH	etanol;
HBTU	hexafluorofosfato de o-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;
HCl	clorhidrato;
HOAc	ácido acético;
$(i\text{-}Pr)_2EtN$	*N-N*-diisopropiletilamina;

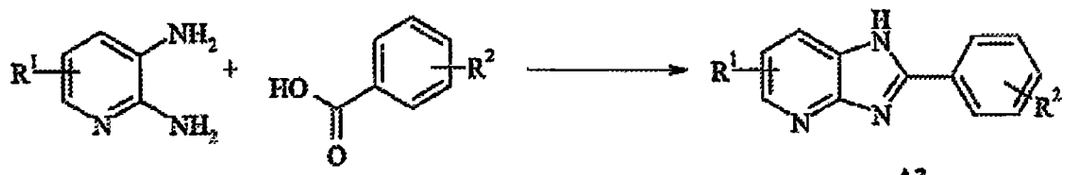
m-CPBA	ácido 3-cloroperoxibenzóico;
MeCN	acetonitrilo;
MeOH	metanol;
$NaHCO_3$	hidrógeno carbonato de sodio;
Na_2SO_4	sulfato de sodio;
NH_3	amoníaco;
NH_4OAc	acetato de amonio;
$Pd(OAc)_2$	diacetato de paladio;
$PdCl_2(dppf)$*DCM	cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio (II) diclorometano aducto;
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio;
$PdCl_2(dppf)Cl_2$	cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)paladio (II);
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio;
$Ni(dppe)Cl_2$	cloruro de (1,2-bis(difenilfosfino)etano)níquel (II);
$POCl_3$	óxido triclorofosforoso;
SEM-Cl	cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo:
TR	tiempo de retención (em HPLC o LCMS);
t.a.	temperatura ambiente;
THF	tetrahidrofurano;
TSTU	tetrafluoroborato de o-(N-succinimidil-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

Los materiales de partida usados estaban ya sea disponibles de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales de acuerdo con los reportados. El siguiente es un ejemplo de un material de partida que se preparó: 2-(benciloxi)-4-cloro-3-nitropiridina: Arvanitis, A.G., et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, *13*, 125-128.

Los compuestos han sido nombrados ya sea usando el software ACD/Name, versión 8.08, software de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004 o usando Openeye lexichem version 1.4 (Copiright© 1997-2006 OpenEye Scientific Software, Santa Fe, New Mexico) para generar la nomenclatura IUPAC.

En los siguientes métodos generales métodos A a E, los grupos R^1, R^2 y R^3 se usan independientemente para indicar la diversidad de sustitución dentro de cada estructura. La identidad de R^1, R^2 y R^3 será clara para el experto en la técnica con base en los materiales de partida e intermediarios para cada ejemplo específico. Por ejemplo en el Ejemplo 73, que se refiere al Método General E, E1 es ácido 3-[3-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico de forma que R^1 es 7-(4-metoxifenil)- y E2 es 3-aminopropionitrilo de forma que R^2 es hidrógeno y R^3 es $-CH_2CH_2CN$.

Método General A



A1 A2 A3

Se agregó DIPEA o trietilamina (3.0 equiv.) a una suspensión de la diamina **A1** (1.0 equiv.), al ácido benzóico **A2** (1.1 equiv.) y HBTU (1.1 equiv.) en DMF, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo se mezcló con HOAc y se calentó en un reactor de microondas a +180 °C por 10 minutos. El producto, que se precipitó a temperatura ambiente, fue recolectado mediante filtración, se lavó con agua, se secó, y usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

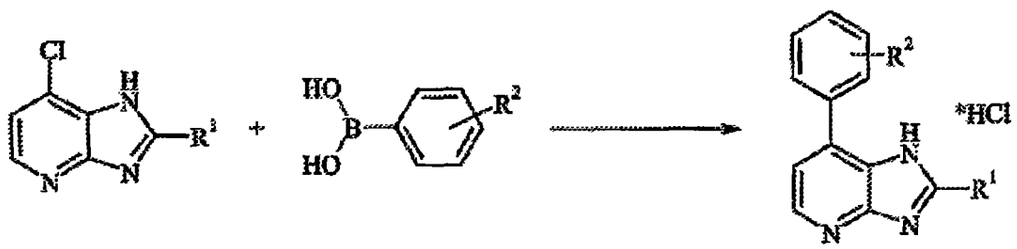
Método General B



B1 B2 B3

Se agregó DIPEA (3.0 equiv.) a una suspensión del ácido benzóico **B1** (1.0 equiv.), la amina **B2** (1.2 equiv.) y HBTU o TSTU (1.2 equiv.) en MeCN o DMF (5mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó $NaHCO_3$ (ac.) saturado y el producto precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

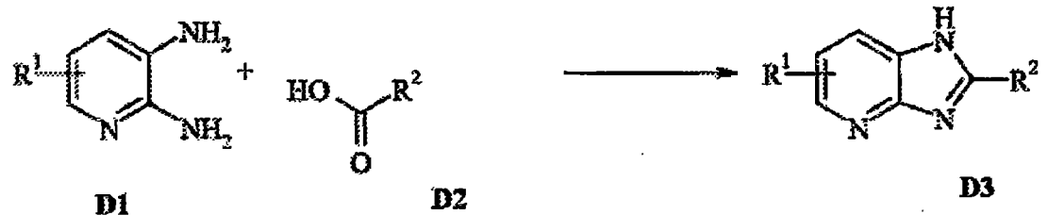
Método General C



C1 C2 C3

Una mezcla de imidazopiridina **C1** (1.0 equiv.), el ácido borónico **C2** (2.0 equiv.), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.05 equiv.) y carbonato de sodio (4.0 equiv.) en THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +140 °C por 10 minutos. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada *al vacío*. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa, que produjo el producto como una base. La base se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (9:1) y se agregó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. La sal de clorhidrato sólida se recolectó mediante filtración y se secó.

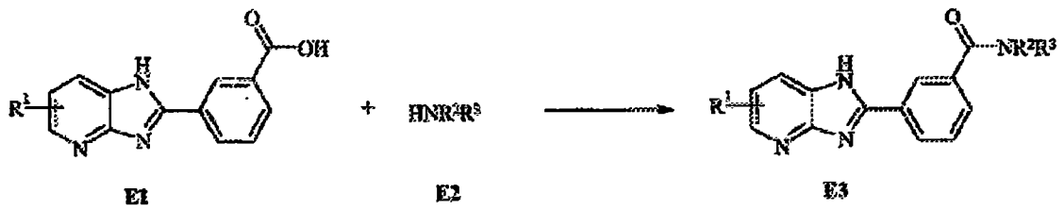
Método General D



D1 D2 D3

Se agregó $POCl_3$ 2 mL (solvente) a una mezcla de la diamina **D1** (1.0 equiv.), el ácido carboxílico **D2** (1.1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a +160 °C por 20 minutos. La mezcla de producto se mezcló con una mezcla de hielo/agua. Los productos fueron recolectados mediante filtración, o mediante extracción con CH_2Cl_2. La purificación mediante HPLC preparativa, produjo cada producto como una base. La base se disolvió en CH_2Cl_2MeOH (9:1) y se agregó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. La sal de clorhidrato sólida fue recolectada mediante filtración y se secó.

Método General E



E1 E2 E3

Se agregó Et_3N (3.0 equiv.) a una suspensión del ácido benzóico **E1** (1.0 equiv.), y TSTU (1.2 equiv.) en DMF (5mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó la amina **E2** (1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó por 1h. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa, lo que produjo el producto como una base. La base se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (9:1) y se agregó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. La sal de clorhidráto sólida fue recolectada mediante filtración y se secó.

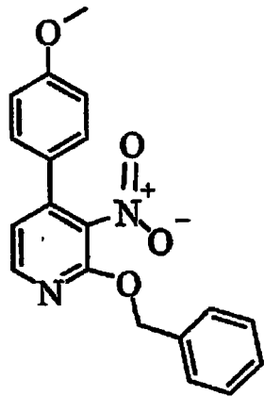
EJEMPLOS DE TRABAJO

A continuación sigue un número de ejemplos no limitantes de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

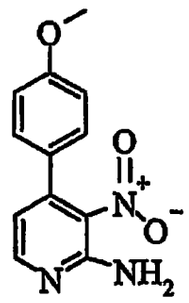
Ejemplo 1(a) *2-(benciloxi)-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina*



Se calentó una suspensión de 2-(benciloxi)-4-cloro-3-nitropiridina (Arvanitis, A.G., et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, *13*, 125-128) (0.5 g, 1.89 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (0.345 g, 227 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.093 g, 0.114 mmol) y carbonato de sodio (0.723 g, 6.82 mmol) en THF/agua 9:1 (10 mL) bajo reflujo durante 1 h. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta t.a., y se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente heptano/EtOAc; 0-30% EtOAc) proporcionó 0.553 g (55%) del compuesto del título como un sólido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 7.42-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.91 (m, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H).

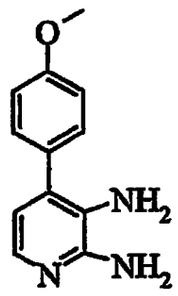
Ejemplo 1(b) *4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina*



Se agitó la 2-(benciloxi)-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina obtenida a partir del Ejemplo 1(a) (0.5 g, 1.49 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL), a t.a. durante 5 h. El solvente se evaporó y el residuo se lavó con mezcla EtOAc 20%/hexano y se secó. El sólido se calentó a +100 °C durante 8 h en $POCl_3$ (5 mL). La mezcla se enfrió y posteriormente se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc (2x100 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío* hasta proporcionar 0.326 g (83%) del producto intermediario crudo; 2-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina. El producto intermediario, 2-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina (0.3 g, 1.14 mmol), se calentó con hidróxido de amonio (4 mL) en un reactor de microondas a +130 °C durante 2000 s. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, alcanzando el compuesto del título en un rendimiento de 0.233 g (84%). El producto crudo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

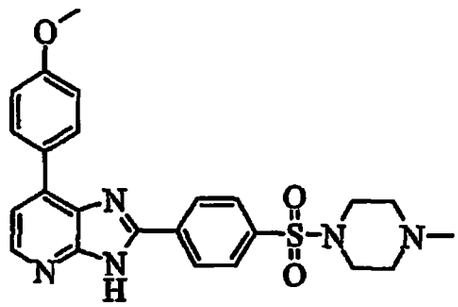
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H).

Ejemplo 1(c) *4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina*



Se adicionó paladio sobre carbón (0.015 g, 0.14 mmol) a una mezcla de 4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina (0.230 g, 0.939 mmol), la cual se obtuvo a partir del Ejemplo 1(b), y formiato de amonio (0.237 g, 3.76 mmol) en EtOH (50 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrío y se filtró a través de tierra de diatomáceas y el solvente se evaporó *al vacío*. La purificación en una columna de intercambio iónico SCX (NH_3 10%/MeOH) proporcionó 0.179 g (89%) del compuesto del título.
MS (ESI) *m/z* 216 (M+1).

Ejemplo 1(d) *Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b] piridina*



Se adicionó DIPEA (0.284 mL, 1.63 mmol) a una suspensión de 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (0.117 g, 0.543 mmol), la cual se obtuvo a partir del Ejemplo 1(c), y ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzóico (0.154 g, 0.543 mmol) y HBTU (0.247 g, 0.651 mmol) en DMF, y se agitó a t.a. durante 1

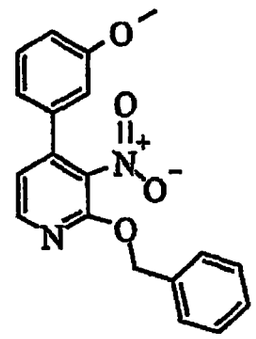
h. Se adicionó $NaHCO_3$ (ac.) saturado a la mezcla de reacción y se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se mezcló con HOAc (4 mL) y se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 600 s. El solvente se removó *al vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 0.025 g del producto base. La sal clorhidrato se preparó mediante la disolución de la base en CH_2Cl_2/MeOH (2 mL, 9:1), se adicionó HCl 1M en éter (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó, produciendo 0.028 g (9%) del compuesto del título.

RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm 8.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 8-13-8.04 (m, 4 H), 7.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 4.10-3.96 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.68-3.53 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.87-2.77 (m, 2 H);
MS (ESI) *m/z* 464 (M+1).

Ejemplo 2

Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Ejemplo 2(a) *2-(benciloxi)-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina*

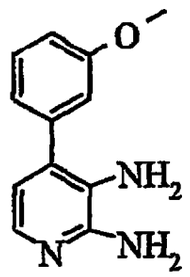


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1 (a) utilizando 2-(benciloxi)-4-cloro-3-nitropiridina (0.5 g, 1.89 mmol) y

ácido (3-metoxifenil)borónico (0.345 g, 227 mmol), produciendo el compuesto del título en un rendimiento de 0.512 g (80%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.41-7.31 (m, 4 H), 7.03-6.95 (m, 3 H), 6.95-6.90 (m, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 3.81 (d, 3 H).

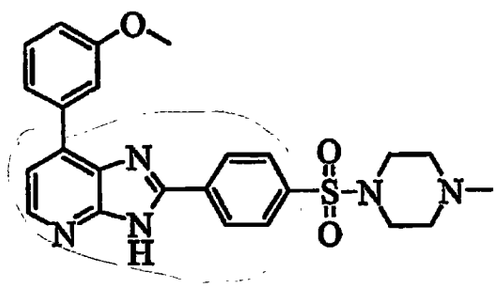
Ejemplo 2(b) *4-(3-metoxifenil)piridin-2,3-diamina*



Se agitó la 2-(benciloxi)-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina (0.512 g, 1.52 mmol) obtenida a partir del Ejemplo 2(a) en ácido trifluoroacético (5 mL), a t.a. durante 5 h. El solvente se evaporó y el residuo se lavó con mezcla EtOAc 20%/hexano y se secó. El sólido se calentó a +100 °C durante 8 h en $POCl_3$ (5 mL). Después de enfriar se vertió la mezcla en hielo/agua y se extrajo con EtOAc (2x100 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *al vacío* hasta proporcionar 0.326 g (83%) del producto intermediario crudo; 2-cloro-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina. Se calentó el producto intermediario, 2-cloro-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina (0.3 g, 1.14 mmol), con hidróxido de amonio (4 mL) en un reactor de microondas a +130 °C durante 2000 s. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó hasta proporcionar 0.233 g (84%) del segundo producto intermediario; 4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina. Se adicionó paladio sobre carbón (0,015 g, 0.14 mmol) a la mezcla de 4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina (0.150 g, 0.612 mmol) y formiato de amonio (0.237 g, 3.76 mmol) en EtOH (50 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrío y filtró a través de tierra de diatomáceas

y el solvente se evaporó *al vacío*. La purificación en una columna de intercambio iónico SCX (NH_3 10%/MeOH) proporcionó 0.121 g (92%) del compuesto del título.
MS (ESI) *m/z* 216 (M+1).

Ejemplo 2 (c) Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina



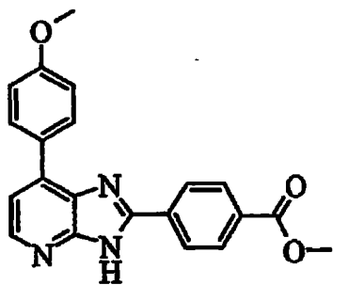
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 1(d) utilizando 4-(3-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (0.055 g, 0.256 mmol) obtenida a partir del Ejemplo 2b y ácido 4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]benzóico (0.080 g, 0.281 mmol), produciendo 0.028 g (67%) del compuesto del título.

RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm 8.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 8.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 7.66-7.59 (m, 1 H), 7.54-7.47 (m, 2 H), 7.33-7.23 (m, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.07-3.99 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.64-3.55 (m, 2 H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.91 (s, 3 H), 2.89-2.83 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 464 (M+1).

Ejemplo 3

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

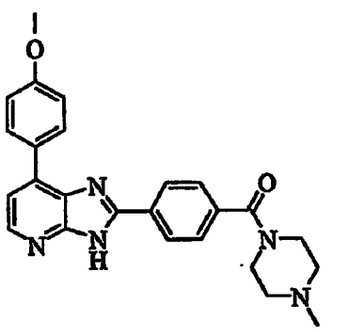
Ejemplo 3 (a) *4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general A utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (55 mg, 0.256 mmol) y ácido tereftálico monometil éster (51 mg, 0.281 mmol), produciendo un rendimiento crudo de 33 mg (36%), y se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 360 (M+1).

Ejemplo 3(b) *Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b] piridina*



Se calentó el 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo (0.025 g, 0.0698 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 3(a) y *N*-metilpiperazina (2 mL) en un reactor de microondas a +200 °C durante 12 minutos. Después de enfriar hasta r.t, se adicionó HBTU (0.032 g, 0.0835 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El solvente se

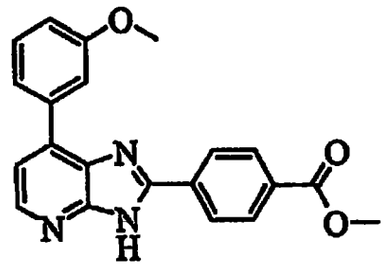
evaporó y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa. La sal clorhidrato se preparó mediante disolución de la base en CH_2Cl_2/MeOH (2 mL, 9:1), se adicionó HCl 1M en éter (2 mL) a la mezcla y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó, produciendo 0.019 g (55%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 8.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.04-7.93 (m, 2 H), 7.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.30-7.23 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.74-3.40 (m, 4 H), 3.30-3.11 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 4

Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

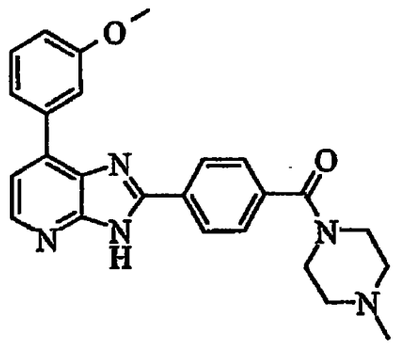
Ejemplo 4(a) *4-[7-(3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general A utilizando 4-(3-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 2 (b)) (51 mg, 0.281 mmol) y ácido tereftálico monometil éster (51 mg, 0.281 mmol), produciendo un rendimiento crudo de 37 mg (40%), y se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 360 (M+1).

Ejemplo 4(b) *Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b] piridina*



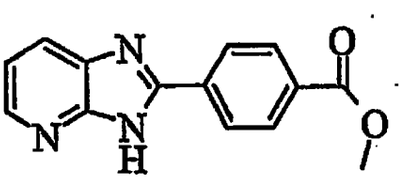
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 3(b) utilizando 4-[7-(3-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo (25 mg, 0.07 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 4(a), produciendo 21 mg (60%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 8.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.68-7.58 (m, 1 H), 7.54-7.45 (m, 2 H), 7.32-7.20 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.74-3.44 (m, 4 H), 3.28-3.15 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 5

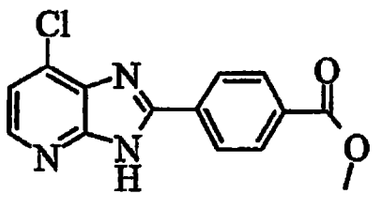
Clorhidrato de 7-(4-clorofenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Ejemplo 5 (a) *4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



Se adicionó DIPEA (24 mL, 138 mmol) a una suspensión de piridin-2,3-diamina (5.0 g, 45.9 mmol), ácido tereftálico monometil éster (8.26 g, 45.9 mmol) y HBTU (20.9 g, 55.0 mmol) en MeCN (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se recolectó un precipiatado que se formó y se lavó con MeCN. El sólido se distribuyó en viales de microondas con HOAc (4 mL) y se calentó hasta +200 °C durante 5 minutos. El producto precipitó a t.a. y se filtró, se lavó con HOAc y MeCN y se secó para proporcionar 9.6 g (rendimiento 83%) del compuesto del título.
MS (ESI) *m/z* 254 (M+1).

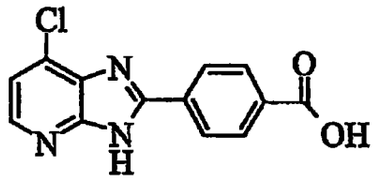
Ejemplo 5(b) *4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



Se agitaron 4-(*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (8.3 g, 32.8 mmol), el cual se obtuvo a partir del Ejemplo 5(a) y m-CPBA (70%, 22 g, 98.4 mmol) en HOAc a t.a. durante 18 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se cristalizó a partir de EtOH. El sólido se mezcló con $POCl_3$ y se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 5 minutos. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en mezcla hielo/agua y el precipitado que se formó se recolectó, se lavó con agua y se secó, produciendo el compuesto del título en un rendimiento de 8.0 g (85%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.46-8.39 (m, 2 H), 8.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.17-8.10 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.90 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 288 (M+1).

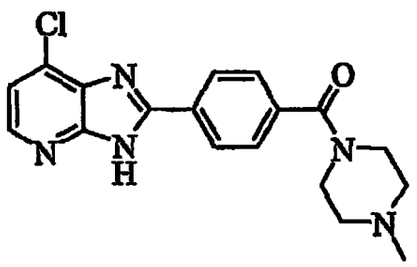
Ejemplo 5(c) *Acido 4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzóico*



Se calentó una mezcla de 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (7.7 g, 26.8 mmol), el cual se obtuvo a partir del Ejemplo 5(b),e hidróxido de litio (6.0 g, 250 mmol) en THF/agua (9:1) en un reactor de microondas a +120 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta r.t, la mezcla se neutralizó mediante la utilización de HCl 2M (ac.). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 7.0 g (96%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.23 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H); MS (APPI) *m/z* 274 (M+1).

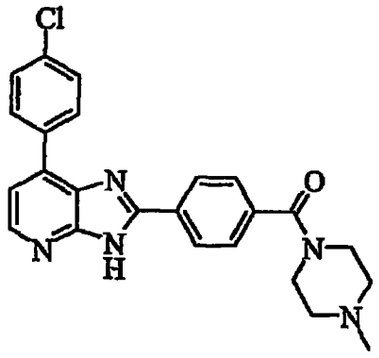
Ejemplo 5(d) *7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B utilizando ácido 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico (1.0 g, 3.66

mmol), obtenido a partir del Ejemplo 5(c) y *N*-metilpiperazina (0.44 g, 4.40 mmol), produciendo un rendimiento crudo de 1.1 g (91%).
MS (APPI) *m/z* 356 (M+1).

Ejemplo 5(e) *Clorhidrato de 7-(4-clorofenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H- imidazo[4,5 -bjpiridina*



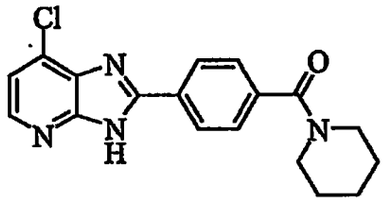
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.200 g, 0.563 mmol), obtenido a partir del Ejemplo 5(d) y ácido (4-clorofenil)borónico (0.176 g, 1.13 mmol), produciendo 0.065 g (23%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.72-7.66 (m, 4 H), 7.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 4.57 (s, 3 H), 3.22-3.00 (m, 4 H), 2.79 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 432 (M+1).

Ejemplo 6

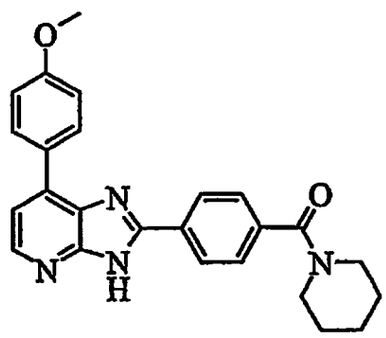
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Ejemplo 6(a) *7-cloro-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*



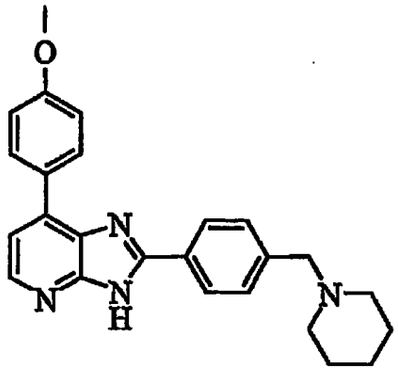
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B utilizando ácido 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 5(c)) (0.876 g, 3.21 mmol) y piperidina (0.327 g, 3.85 mmol), produciendo un rendimiento crudo de 0.829 g (76%).
MS (APPI) *m/z* 341 (M+1).

Ejemplo 6(b) *7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b] piridina*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C, con la excepción de que la base se obtuvo utilizando 7-cloro-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (62 mg, 0.182 mmol), la cual fue obtenida a partir del Ejemplo 6(a), ácido (4-metoxifenil) borónico (69 mg, 0.454 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (9.3 mg, 0.011 mmol) y carbonato de sodio (72 mg, 0.68 mmol), el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento de 35 mg (39%).
MS (APPI) *m/z* 413 (M+1).

Ejemplo 6(c) Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



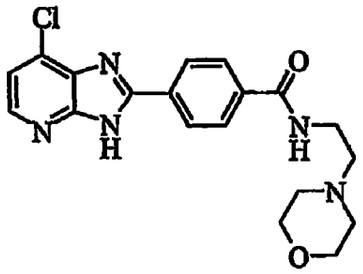
Se adicionó complejo de borano-THF (1M, 1 mL) a 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.030 g, 0.073 mmol), obtenida a partir del Ejemplo 6(b) a t.a. Después de agitación a t.a. durante 45 minutos, se adicionó MeOH (1 mL) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a.. El solvente se evaporó *al vacío*, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. La sal clorhidrato se preparó disolviendo la base en CH_2Cl_2/MeOH (2 mL, 9:1), se adicionó HCl 1M en éter (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó, produciendo 19 mg (56%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 8.57 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.86-7.72 (m, 3 H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.56-3.43 (m, 3 H), 3.13-2.97 (m, 2 H), 2.01-1.92 (m, 2 H), 1.91-1.74 (m, 3 H); MS (APPI) *m/z* 399 (M+1).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)benzamida

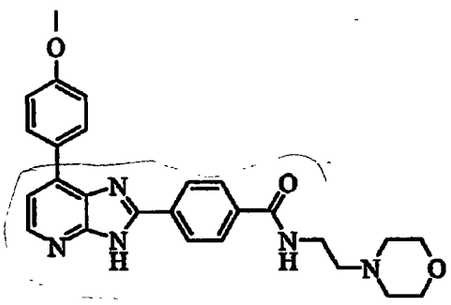
Ejemplo 7 (a) *4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-morfolin-4-iletil]benzamida*



Se adicionó 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol) (65 mg5 0.403 mmol) a ácido 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico (Ejemplo 5 (c)) (100 mg, 0.366 mmol) en dimetil acetamida (2 mL) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a +100 °C durante 5 minutos. Se adicionó 2-morfolin-4-iletanamina (52 mg, 0.403 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 5 minutos. La mezcla producida se utilizó directamente en la etapa siguiente.

MS (APPI) *m/z* 386 (M+1).

Ejemplo 7(b) *Clorhidrato de 4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida*



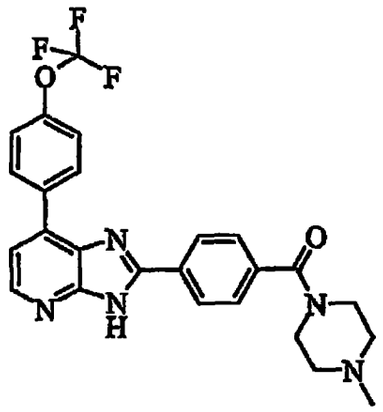
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C, mezclando la mezcla de 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-*N*-(2-morfolin-4-iletil]benzamida (0.366 mmol) obtenida a partir del Ejemplo 7(a) con ácido (4-metoxifenil) borónico (0.111 g, 0.733 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.015 g, 0.018

mmol) y carbonato de sodio (0.116 g, 1.1 mmol), produciendo 0.011 g (5%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 11.29 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.01-3.84 (m, 7 H), 3.80-3.70 (m, 2 H), 3.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.22-3.03 (m, 2 H); MS (APPI) *m/z* 458 (M+1).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*] piridina

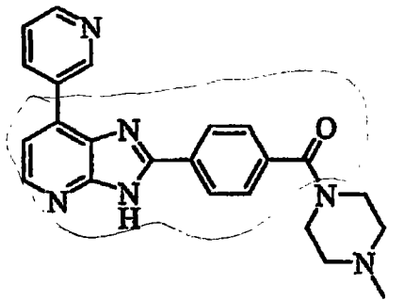


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 5 (d)) (0.200 g, 0.563 mmol) y ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (0.232 g, 1.13 mmol), produciendo 0.046 g (15%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.53-8.44 (m, 3 H), 8.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.64-7.55 (m, 3 H), 3.63-3.29 (m, 5 H), 3.19-3.02 (m, 3 H), 2.86-2.71 (m, 3 H); MS (APPI) *m/z* 482 (M+1).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-piridin-3-il-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



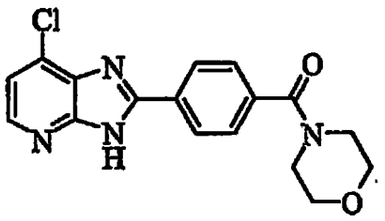
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 5 (d)) (0.200 g, 0.563 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (0.139 g, 1.13 mmol), produciendo 0.069 g (26%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 9.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 9.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 9.00 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.21 (dd, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 3.53-3.26 (m, 5 H), 3.15 (s, 3 H), 2.79-2.72 (m, 3 H); MS (APPI) *m/z* 399 (M+1).

Ejemplo 10

Clorhidrato de 7-(2,4-dimetoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*] piridina

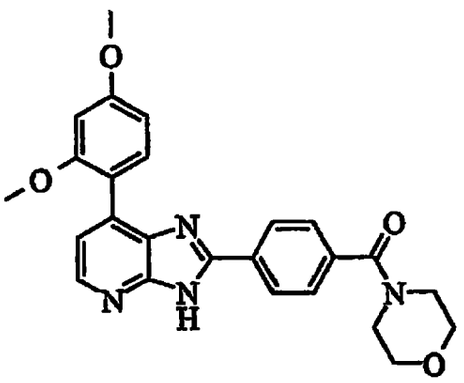
Ejemplo 10(a) 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B utilizando ácido 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 5(c)) (1.0 g, 3.66 mmol) y morfolina (0.38 g, 4.39 mmol), produciendo un rendimiento crudo de 1.67 g. El producto se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 8.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.80-3.20 (m, 9 H); MS (APPI) *m/z* 343 (M+1).

Ejemplo 10(b) Clorhidrato de 7-(2,4-dimetoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



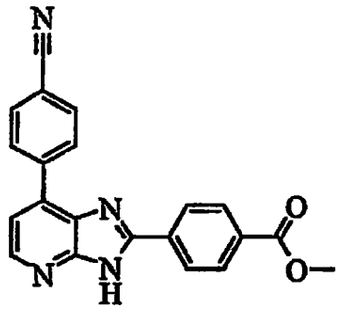
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.182 g, 0.532 mmol), la cual se obtuvo a partir del Ejemplo 10(a), ácido (2,4-dimetoxifenil)borónico (0.194 g, 1.06 mmol), PdCl2(dppf)*DCM (0.022 g, 0.027 mmol) y carbonato de sodio (0.169 g, 1.6 mmol), produciendo 0.023 g (9%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (m, 1 H), 8.41-8.33 (m, 2 H), 7.81-7.71 (dd, *J* = 33.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.63-7.53 (m 1 H), 6.82-6.70 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87-3.86 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.77-3.24 (m, 8 H); MS (APPI) *m/z* 445 (M+1).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo

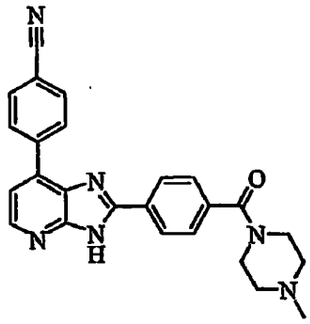
Ejemplo 11 (a) 4-[7-(4-cianofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C con la excepción de que la base se obtuvo utilizando 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (obtenido a partir del Ejemplo 5 (b)) (0.330 g, 1.15 mmol) y ácido (4-cianofenil)borónico (0.338 g, 2.30 mmol), el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento de 0.395 g (97%). El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 4.00-3.78 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 355 (M+1).

Ejemplo 11(b) *Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il) benzonitrilo*



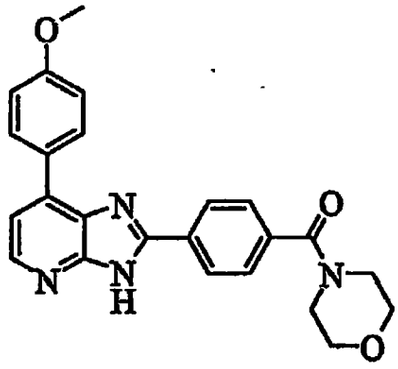
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 3(b) utilizando 4-[7-(4-cianofenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo (0.100 g, 0.282 mmol), el cual fue obtenido a partir del Ejemplo 11(a), *N*-metilpiperazina (2 mL) y HBTU (0.872 g, 2.3 mmol), produciendo el compuesto del título en un rendimiento de 0.072 g (51%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 8.12-8.04 (m, 2 H), 7.75-7.65 (m, 3 H), 3.70-3.22 (m, 5 H), 3.21-2.98 (m, 3 H), 2.78 (d, *J* = 4.3 Hz, 3 H); MS (APPI) *m/z* 355 (M+1).

Ejemplo 12

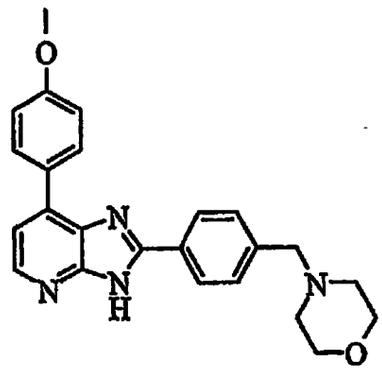
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Ejemplo 12(a) *7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C con la excepción de que la base se obtuvo utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenido a partir del Ejemplo 10(a)) (62 mg, 0.181 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (69 mg, 0.454 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (9.3 mg, 0.011 mmol) y carbonato de sodio (72 mg, 0.68 mmol). El producto se obtuvo en un rendimiento de 33 mg (44%).
MS (APPI) *m/z* 415 (M+1).

Ejemplo 12 (b) Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



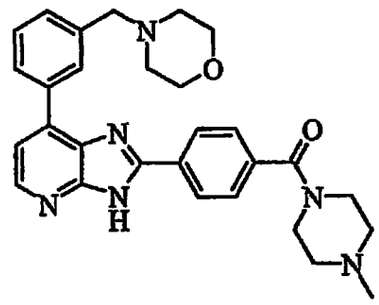
Se adicionó complejo de borano-THF (1M, 1 mL) a 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (30 mg, 0.072 mmol) obtenido a partir del Ejemplo 12(a) a t.a. Luego de agitación a t.a. durante 45 minutos, se adicionó MeOH (1 mL) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a.. El solvente se evaporó *al vacío*, y la base del

compuesto del título se purificó mediante HPLC preparativa. La sal clorhidrato se preparó mediante disolución de la base en CH_2Cl_2/MeOH (2 mL, 9:1), se adicionó HCl 1M en éter (2 mL) y el precipitado se recolectó mediante filtración y se secó, produciendo 17 mg (50%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (D_2O) δ ppm 8.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.21-3.96 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.89-3.68 (m, 2 H), 3.52-3.21 (m, 4 H);MS (APPI) *m/z* 401 (M+1).

Ejemplo 13

2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo [4,5-*b*]piridina

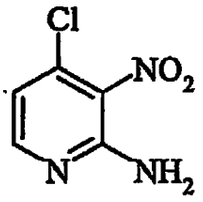


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B utilizando ácido 4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il} benzóico (crudo, obtenido a partir del Ejemplo 13(f)), N-metil piperazina (53 mg, 0.525 mmol), HBTU (239 mg, 0.63 mmol), DIPEA (202 mg, 1.57 mmol). El producto se purificó mediante cromatografía semi-preparativa y se secó por congelación para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 4 % después de 4 etapas).

RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.38 (d, 1 H), 8.35 (d, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.57-7.55 (m, 2 H), 7.54-7.50 (m, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.70-3.55

(m, 7 H), 2.45-2.40 (m, 4 H), 2.38-2.25 (m, 8 H); MS (ESI) *m/z* 495 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 3.33 min.

Ejemplo 13(a) *4-cloro-3-nitropiridin-2-amina*
(Aust. J. Chem. **1982**, *35, 2025.)*

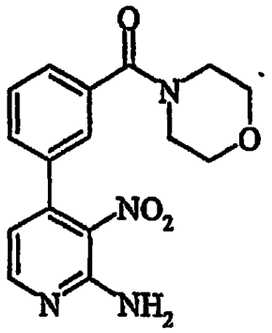


Se disolvió 4-cloro-2-aminopiridina (10 g, 77.5 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (100 mL) y utilizando un baño de sal-hielo, se enfrío hasta ca. -8 °C. Se adicionó ácido nítrico fumante lentamente mientras que se agitaba y a una velocidad tal que se mantuvo una temperatura de ≤ 0 °C. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 20 minutos a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre hielo. Se adicionó cuidadosamente hidróxido de amonio (32%). Se utilizó hielo para mantener la temperatura < 25 °C hasta que la solución alcanzó un pH 3. El producto sólido se filtró, se lavó con agua y se re-cristalizó a partir de agua/EtOH 1:1. El sólido se adicionó en pequeñas porciones a ácido sulfúrico concentrado enfriado con hielo (200 mL) a una velocidad que permitió que se mantuviera una temperatura de <4 °C. Una vez se completó la adición, se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2.5 h a temperatura ambiente, se observaron 2 regioisómeros (1:1), los compuestos 3 y 5-nitro (LCMS). La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se basificó con hidróxido de amonio (32%). La filtración y el lavado subsecuente con agua proporcionaron la mezcla de los 2 regioisómeros. Los productos se disolvieron en acetato de etilo al cual se adicionó heptano para efectuar la trituración del regioisómero no deseado. La filtración de éste isómero y la evaporación del acetato de etilo

proporcionaron el producto deseado junto con 15-20% del isómero no deseado. Estos isómeros también pueden ser separados utilizando cromatografía flash en sílice (sistema Combiflash®) con un gradiente EtOAC/heptano adecuado. (5 g, 37 %).

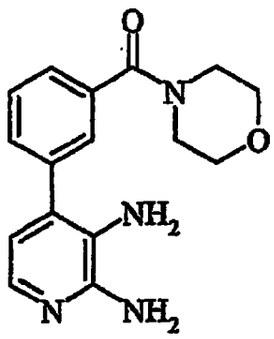
MS (ESI) *m/z* 172 (M-1), 174. TR (LCMS, 254nm) 2.2 min

Ejemplo 13 (b) *4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina*



El compuesto del título se preparó utilizando el método general C excepto que la purificación del compuesto del título se alcanzó utilizando cromatografía flash en sílice (40-80% EtOAc:heptano) a partir de 4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (200 mg, 1.17 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (40 mg) carbonato de potasio (800 mg, 5.75 mmol) y ácido 3-(morfolin-4-ilcarbonil)borónico (540 mg, 2.3 mmol) disuelto en THF:agua (9:1) (6 mL). (140 mg, 37 %); MS (ESI) *m/z* 329 (M+1) 327 (M-1), TR (LCMS, 254nm) 2.25 min.

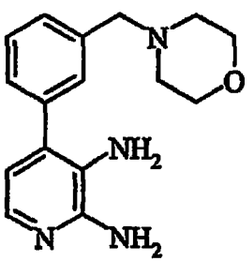
Ejemplo 13(c) *4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2,3-diamina*



Se disolvió la 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina (140 mg, 0.42 mmol) obtenida a partir del Ejemplo 13(b) en EtOAc:EtOH (8:2) (20 mL) y se trató con 10 % Pd/C (ca. 50 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Una vez se completó la reacción (4-12 h) la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (100 mg, 78 %).

RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 7.55 (d, 1 H), 7.43-7.27 (m, 3 H), 6.81 (s, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 4.6 (br s, 2 H), 3.81-3.25 (m, 10 H); MS (ESI) *m/z* 299 (M+1), TR (LCMS, 254nm) 2.10 min.

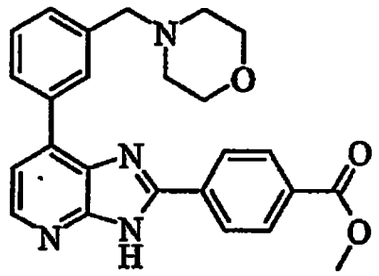
Ejemplo 13(d) *4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-2,3-diamina*



A una solución de 4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2,3-diamina (100 mg, 0.33 ~~mmol~~, la cual se obtuvo a partir del Ejemplo 13(c)) en THF anhidro (10 mL) bajo N_2 se adicionó $LiAlH_4$ (1M en THF, 1.32 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y se enfrió posteriormene hasta 0 °C. Se adicionó EtOAc húmedo (2 mL) cuidadosamente para extinguir la reacción.

La mezcla de reacción se filtró y luego se evaporó. El residuo resultante se agitó en HCl diluido (10 mL) y se filtró nuevamente. Esta solución se basificó (solución ac. K_2CO_3 1M) y el producto se extrajo en EtOAc (4-5 x 20 mL). La capa orgánica se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 98 %). Este se consideró lo suficientemente puro para ser llevado directamente a la etapa siguiente.
MS (ESI) *m/z* 285 (M+1), TR (LCMS, 254nm) 2.00 min.

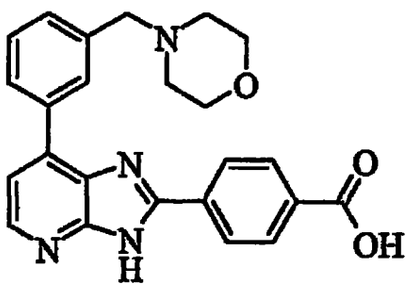
Ejemplo 13(e) 4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il} benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general A a partir de 4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-2,3-diamina, la cual fue obtenida a partir del Ejemplo 13(d) (149 mg, 0.53 mmol) tereftalato de monometilo (104 mg, 0.53 mmol), HBTU (219 mg, 0.57 mmol), DIPEA (75 mg, 0.74 mmol), acetonitrilo (20 mL) y HOAc (5 mL). El compuesto del título se llevó directamente la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 445 (M+1) (intermediario hidroxiimina), 428 (M+1), TR (LCMS, 254nm) 2.75 min.

Ejemplo 13 (f) Acido 4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina-2- il]benzóico

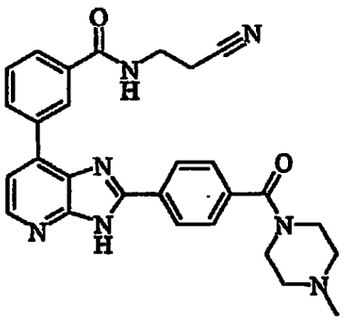


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5(c) a partir de 4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzoato de metilo crudo del paso previo (Ejemplo 13(e)), se trató con LiOH monohidrato (218 mg, 5.25 mmol) en dioxano/agua (5 mL). El producto se aisló como una mezcla cruda y se llevó directamente a la etapa final.

MS (ESI) *m/z* 413 (M-1), 415 (M+1), TR (LCMS, 254nm) 2.02 min.

Ejemplo 14

N-(2-cianoetil)-3-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*3H*-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida

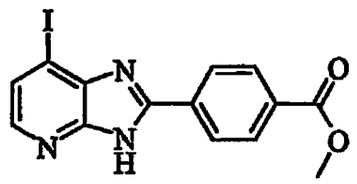


Se disolvió N-(2-cianoetil)-3-(2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzamina (obtenida a partir del Ejemplo 14(e)) en EtOH (5 mL) y se trató con HCl(ac) 5M (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 45-60 min a reflujo se permitió que la mezcla de reacción se enfriara y se neutralizó a través de la adición de solución acuosa saturada de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) se evaporó y se purificó mediante

cromatografía semi-preparativa. El secado por congelamiento proporcionó el compuesto del título (2 mg, 6 % después de 4 etapas).

RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.67 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.12-8.08 (m, 2 H), 7.89-7.85 (m, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.51-7.45 (m, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 3.73 (dd, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.50 (s, 2 H), 2.28 (s, 2 H), 2.08 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 494 (M+1), 492 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 2.68 min.

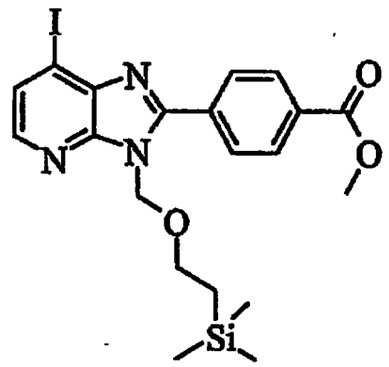
Ejemplo 14(a) *4-(7-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



Se suspendió 4-(7-cloro-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (6.0 g, 21 mmol) en MeOH (25 mL) anhidro y se trató con HCl (1.0 M en dietil éter) hasta que todo el material de partida se disolvió. Se adicionó posteriormente dietil éter hasta que se formó un precipiatado el cual se filtró y se secó al vacío (5.5 g). Se adicionó NaI (11.5 g, 76.4 mmol) y la mezcla seca se llevó a MeCN (40 mL) y se colocó en un vial de microondas adecuado. La irradiación de MO (+160 °C, 10 min) proporcionó el compuesto del título (4 g, 51 %) el cual se filtró.

MS (ESI) *m/z* 380 (M+1); TR HPLC) 4.02 min.

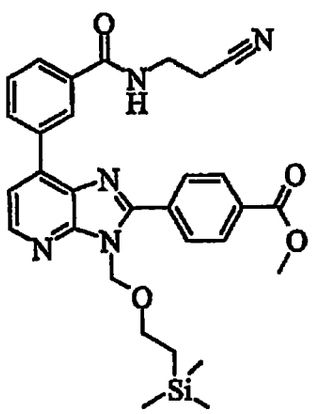
Ejemplo 14(b) *4-(7-yodo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



A una suspensión de NaH (37 mg, 0.91 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se adicionó una solución de 4-(7-yodo-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (312 mg, 0.83 mmol, el cual se obtuvo a partir del Ejemplo 14(a)) en DMF (2 mL). Se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante 90 min. punto en el cual se adicionó SEM-Cl (138 mg, 0.83 mmol). La reacción se completó despúes de 1.5 h. Se adicionó agua (5 mL) y el producto se extrajo en EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 50 mL) para remover el DMF, se secó y se evaporó. La cromatografía flash en sílice (sistema Combiflash®) (gradiente 20 %-80 % EtOAc/heptano) proporcionó el compuesto del título (30 mg, 7 %).

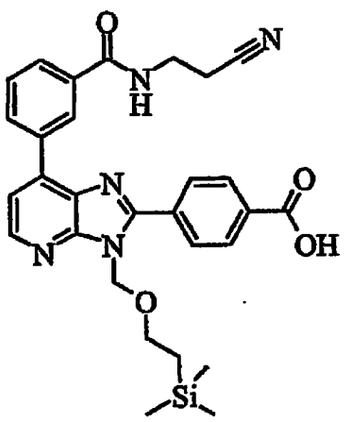
MS (ESI) *m/z* 510 (M+1); TR (HPLC) 5.35 min.

Ejemplo 14(c) *4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



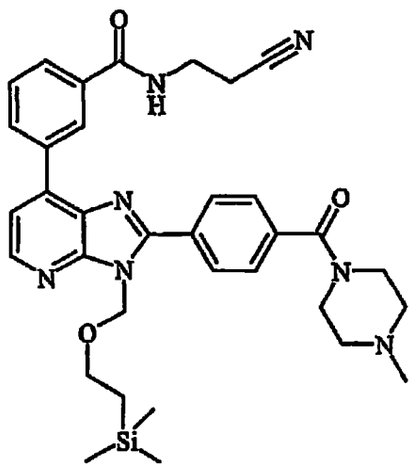
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C a partir de 4-(7-yodo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo obtenido a partir del Ejemplo 14(b) (30 mg, 0.06 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (5 mg) carbonato de potasio (33 mg, 0.24 mmol) y ácido 3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil borónico (26 mg, 0.12 mmol) disuelto en THF:agua (9:1) (4 mL). La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) se secó y se evaporó. El producto crudo se llevó directamente a la etapa siguiente.
MS (ESI) *m/z* 554 (M-1), 556 (M+1); TR (HPLC) 5.06 min.

Ejemplo 14(d) Ácido 4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) benzóico



Se disolvió 4-(7-yodo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo obtenido a partir del Ejemplo 14(c) en THF:agua (9: 1) (4 mL), se trató con LiOH monohidrato (0.6 mmol) y se sometió a irradación de microondas (+120 °C, 10 min). La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó y el producto se llevó directamente a la etapa siguiente.
MS (ESI) *m/z* 542 (M+1); TR (LCMS) 2.75 min.

Ejemplo 14(e) *N-(2-cianoetil)-3-(2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzamina*

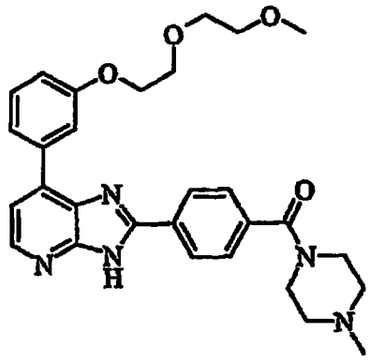


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B a partir de ácido 4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) benzóico (crudo a partir del paso previo (Ejemplo 14(d)), N-metil piperazina (6 mg, 0.06 mmol), HBTU (23 mg, 0.06 mmol), DIPEA (8 mg, 0.06 mmol) en MeCN (5 mL). El solvente se evaporó y el residuo se llevó a EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL) se secó y se evaporó. El producto crudo se llevó directamente a la etapa final.

MS (ESI) *m/z* 622 (M-1).

Ejemplo 15

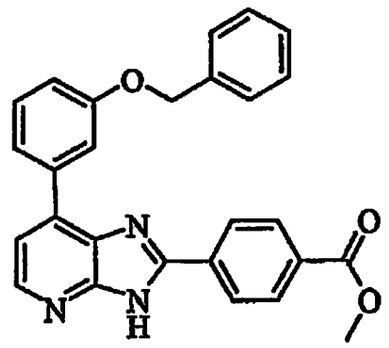
7-{3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



El compuesto del título se proporcionó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 pero utilizando 7-{3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenido a partir del Ejemplo 15(f)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (4 mg, 8 % después de 2 etapas).

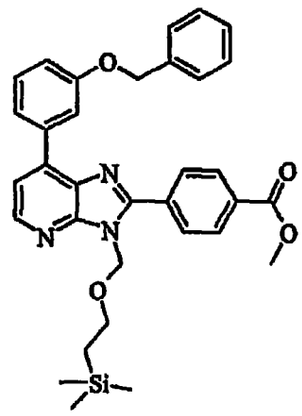
RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.41 (d, 1 H), 8.28 (d, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.50-7.37 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 4.22 (m, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.50 (s, 2 H), 2.32 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516 (M+1), 514 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 3.29 min.

Ejemplo 15 (a) *4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C a partir de 4-(7-yodo-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (435 mg, 1.15 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 14(a)), $PdCl_2$(dppf)*DCM (47 mg, 0.057 mmol), carbonato de potasio (635 mg, 4.60 mmol) y ácido 3-(benciloxi)fenil borónico (525 mg, 2.30 mmol) disuelto en THF:agua (9:1) (15 mL). La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) se secó y se evaporó. El producto crudo se aisló a través de cromatografía flash de sílice (sistema Combiflash®, gradiente 20-60 % EtOAc:heptano), (100 mg, 20 %).
RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.52-8.48 (m, 3 H), 8.28 (d, 2 H), 8.21-8.19 (m, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.52 (m, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 434 (M-1); TR (LCMS) 3.52 min.

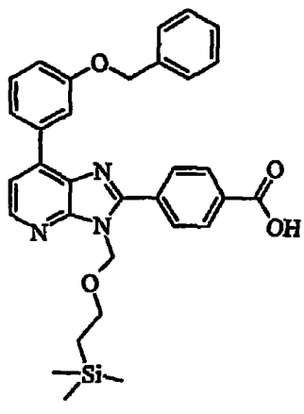
Ejemplo 15(b) 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14(b) a partir de 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (100 mg, 0.23 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(a)), NaH (9.1 mg, 0.23 mmol) y SEM-Cl (40 s mg, 0.24 mmol), (50 mg, 39%).

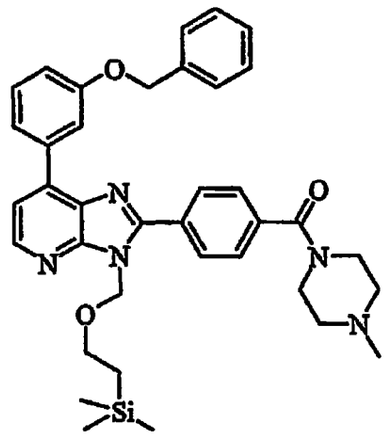
RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.76 (d, 2 H), 8.21 (d, 2 H), 7.98 (m, 2 H), 7.51 (m, 3 H), 7.42 (m, 3 H), 7.31 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.20 (s, 2H), 5.24 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H), 0.20 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 566 (M+1).

Ejemplo 15(c) Ácido 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) benzóico



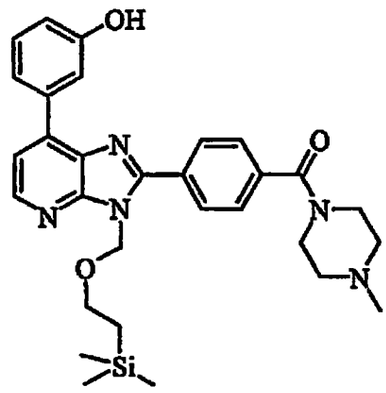
Se suspendieron 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (50 mg, 0.09 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(b)) y LiOH monohidrato (36 mg, 0.86 mmol) en THF:agua (9:1), (5 mL) y se sometieron a calentamiento mediante irradiación MO (+120 °C, 10 min). La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 a través de la adición de HCl (ac) 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 40 %).
MS (ESI) *m/z* 550 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 4.53 min.

Ejemplo 15(d) 7-[3-(benciloxi)fenil]-2-{4-[(metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}3H-imidazo[4,5-b]piridina



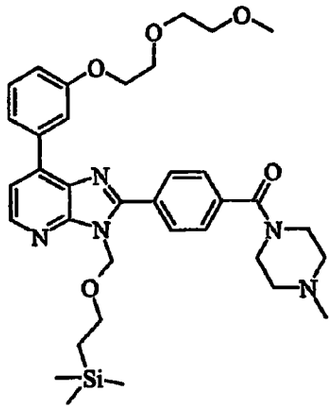
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B a partir del ácido 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) benzóico (19 mg, 0.036 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(c)), N-metil piperazina (4.2 mg, 0.043 mmol), HBTU (13 mg, 0.035 mmol), DIPEA (5.4 mg, 0.043 mmol) en MeCN (5 mL). El solvente se evaporó y el residuo se llevó a EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL) se secó y se evaporó. El producto se aisló a través de cromatografía flash en sílice (sistema Combiflash®, gradiente 0-50% EtOAc:heptano), (20 mg, 91 %).
MS (ESI) *m/z* 634 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 5.65 min.

Ejemplo 15(e) *3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenol*



Se disolvió 7-[3-(benciloxi)fenil]-2-{4-[(metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenido a partir del Ejemplo 15(d) en EtOAc:EtOH (8:2, 10 mL), se trató con Pd/C (10 %, 5 mg) y se agitó a TA bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 4-6 h la reacción pareció completa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 59 %).
MS (ESI) *m/z* 544 (M+1), 542 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 4.26 min.

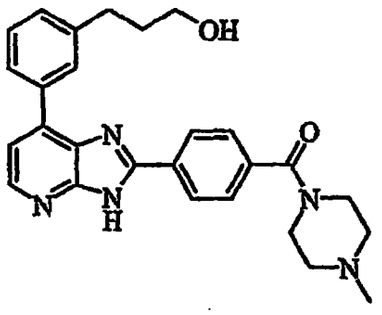
Ejemplo 15(f) *7-{3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina*



A una suspensión de NaH (5 mg, 0.12 mmol) en DMF anhidro (5 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se adicionó 3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol (45 mg, 0.10 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(e)). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y luego se trató con (36 mg, 0.19 mmol). Después de 1 h la mezcla de reacción se trató con agua (1 mL) y se extrajo en EtOAc (2 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (4 x 20 mL) se secó y se evaporó. El compuesto del título se llevó crudo hasta la etapa final.
MS (ESI) *m/z* 646 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 4.90 min.

Ejemplo 16

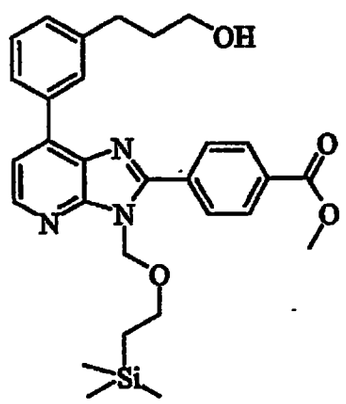
3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)propan-1-ol



Se suministró el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 pero utilizando 3-[3-(2-{4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenil]propan-1-ol (obtenido a partir del Ejemplo 16(c)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (4 mg, 5 % después de 2 etapas).

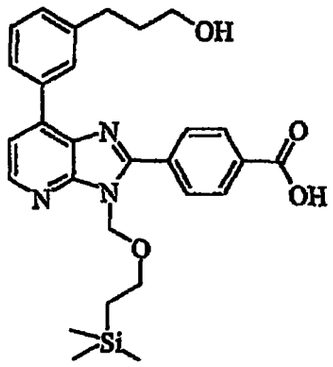
RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.55 (d, 1 H), 8.46 (d, 2 H), 8.36-8.21 (m, 3 H), 7.72-7.61 (m, 3 H), 7.60-7.50 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.64-3.55 (m, 2 H), 3.55 (s, 2 H, oscurecida), 2.92-2.81 (m, 2 H), 2.51-2.36 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 1.97-1.86 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 454 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 3.06 min.

Ejemplo 16(a) 4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo



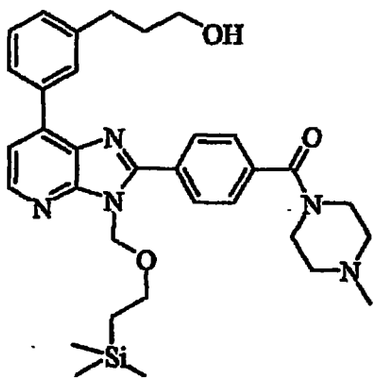
El compuesto del título se suministró de acuerdo con el método general C a partir del 4-(7-yodo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (100 mg, 0.26 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 14(a)), $PdCl_2$(dppf)*DCM (10 mg, 0.013 mmol) carbonato de potasio 146 mg, 1.05 mmol) y ácido 3-(3-hidroxipropil)fenil borónico (95 mg, 0.53 mmol) disuelto en THF:agua (9:1) (10 mL). La mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con EtOAc (2x20 mL) se secó y se evaporó. El producto crudo se llevó directamente a la etapa siguiente.
MS (ESI) *m/z* 518 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 5.34 min.

Ejemplo 16(b) Ácido 4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzóico



El compuesto del título se suministró tal como se describió en el Ejemplo 15(c) a partir de 4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo crudo (obtenido a partir del Ejemplo 16(b)) y LiOH monohidrato (108 mg, 2.64 mmol), (80 mg, 60%).
MS (ESI) *m/z* 502 (M-1); TR (LCMS, 254nm) 2.80 min.

Ejemplo 16(c) 3-[3-(2-{4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenil]propan-1-ol

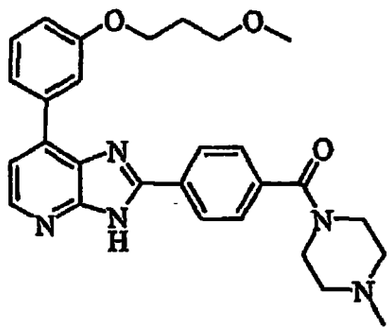


El compuesto del título se suministró de acuerdo con el método general B a partir de ácido 4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico (80 mg, 0.16 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 16(b)), N-metilpiperazina (16 mg, 0.16 mmol), DIPEA (25 mg, 0.19 mmol) y HBTU (60 mg, 0.16 mmol). El producto crudo se llevó directamente a la etapa final.
MS (ESI) *m/z* 586 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 4.38 min.

127

Ejemplo 17

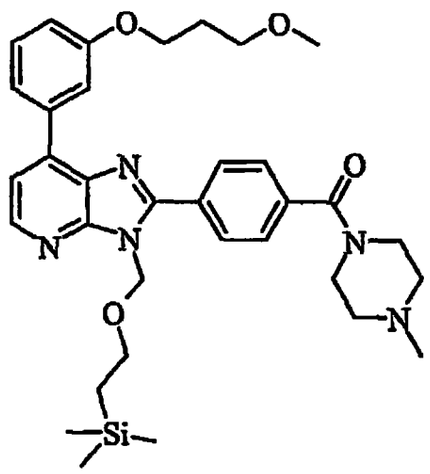
7-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridina



El compuesto del título se suministró tal como se describió en el Ejemplo 14 a partir de [4-[2-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-8-il]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (obtenida a partir del Ejemplo 17(a)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (4 mg, 3 % durante 2 etapas).

RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.40-8.34 (m, 1 H), 8.31 (d, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.84-7.76 (m, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.48-7.37 (m, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 4.16 (t, 2 H), 3.73-3.85 (m, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.50-3.40 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.53-2.42 (m, 2 H), 2.42-2.30 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.11-2.04 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 486 (M+1), 484 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 2.15 min.

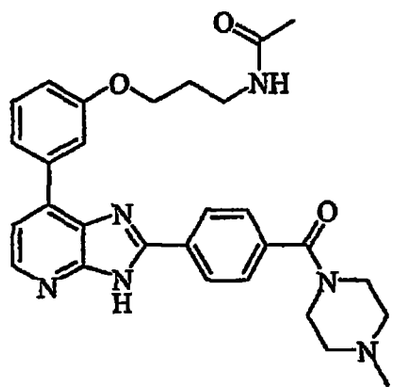
Ejemplo 17 (a) [4-[2-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-8-il]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona



El compuesto del título se suministró tal como se describió en el Ejemplo 15(f) a partir de 3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol (150 mg, 0.27 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(e)), 1-bromo-3-metoxipropano (61 mg, 0.41 mmol), NaH (60 % en aceite mineral, 17 mg, 0.41 mmol) y DMF (5 mL). El producto crudo se llevó directamente a la etapa final.
MS (ESI) *m/z* 616 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 5.02 min.

Ejemplo 18

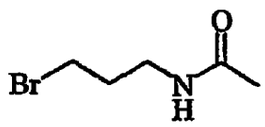
***N*-{3-[3-(2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propil}acetamida**



El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 14 a partir de N-[3-[3-[8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonilfenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-2-il]fenoxi]propil]acetamida (obtenida a partir del Ejemplo 18(b)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (11 mg, 3 % después de 2 etapas).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 1 H), 8.19 (d, 2 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.39-7.35 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 4.13 (t, 2 H), 3.90-3.68 (m, 2 H), 3.55-3.30 (m, 4 H), 2.51-2.30 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.52-1.48 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 511 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 1.82 min.

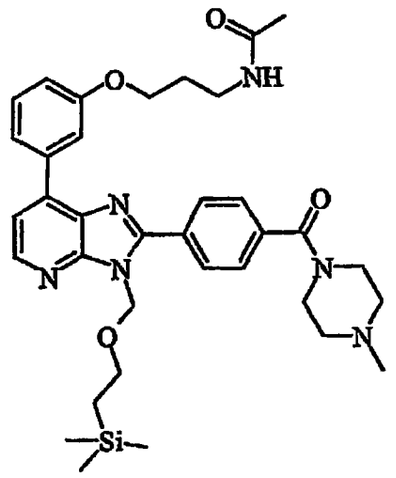
Ejemplo 18(a) *N-(3-bromopropil)acetamida*
(J. Het. Chem **1999**, *36, 105)*



A una solución de clorhidrato de 3-bromopropilamino (1.0 g, 4.58 mmol) en tolueno (25 mL) a 0 °C se adicionó, sucesivamente, trietilamina (0.46 g, 4.58 mmol) y anhídrido acético (0.46 g, 4.58 mmol). Posteriormente se permitió la agitación de la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió y el residuo se disolvió en EtOAc (35 niL). La solución orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 20 mL), salmuera (3 x 20 mL) posteriormente se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título exclusivamente (0.8 g, 97 %).

RMN ^{1}H (DMSO d-6) δ ppm 6.50-6.29 (m, 1 H), 3.38 (t, 2 H), 3.28 (dd, 2 H), 2.07-1.98 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H)

Ejemplo 18(b) N-[3-[3-[8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonilfenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-2-il]fenoxi]propil]acetamida

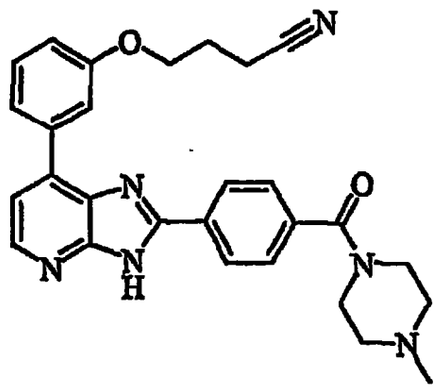


El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 15(f) a partir de 3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol (410 mg, 0.75 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(e)), *N*-(3-bromopropil)acetamida (135 mg, 0.75 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 18(a)), NaH (60 % en aceite mineral, 30 mg, 0.75 mmol) y DMF (15 mL). El producto crudo se llevó directamente a la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 643 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 4.29 min.

Ejemplo 19

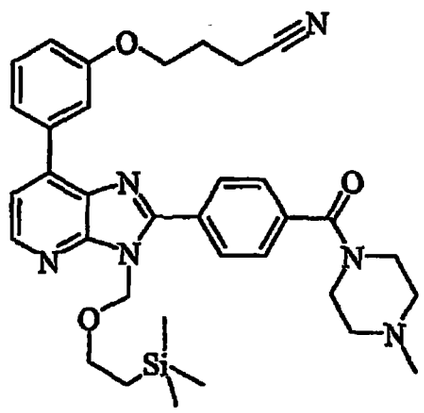
4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]butanonitrilo



El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 14 a partir de 4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]butanonitrilo ((obtenido a partir del Ejemplo 19(a)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (5 mg, 6 % después de 2 etapas).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.41 (d, 1 H), 8.35 (d, 2 H), 8.01-7.94 (m, 1 H), 7.87-7.77 (m, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.53-7.42 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 4.23 (t, 2 H), 3.92-3.75 (m, 2 H), 3.59- 3.41 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.58-2.26 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.29-2.14 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 481 (M+1), 479 (M-1); TR (HPLC, 254nm) 2.00 min.

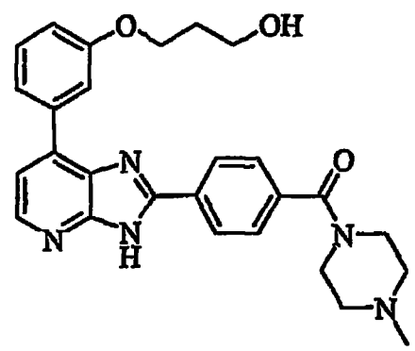
Ejemplo 19(a) *4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-il)fenoxi]butanonitrilo*



El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 15(f) a partir de 3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol (100 mg, 0.184 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(e)), 4-bromobutanonitrilo (41 mg, 0.28 mmol), NaH (60 % en aceite mineral, 11 mg, 0.28 mmol) y DMF (5 mL). El producto crudo se llevó directamente a la etapa final.
MS (ESI) *m/z* 611 (M+1); TR (HPLC, 254nm) 1.82 min.

Ejemplo 20

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol

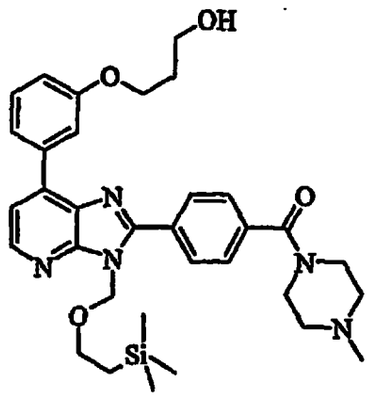


El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 14 a partir de 3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol (obtenido

a partir del Ejemplo 20(a)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (2 mg, 3 % después de 2 etapas).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.35-8.28 (m, 1 H), 8.24 (d, 2 H), 7.93-7.83 (m, 1 H), 7.1-7.69 (m, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.46-7.33 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.22 (t, 2 H), 3.85 (t, 2 H), 3.82- 3.72 (m, 2 H), 3.51-3.32 (m, 2 H), 2.53-2.31 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 2.11-2.01 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 412 (M+1), 470 (M-1), TR (LCMS, 254 nm) 1.84 min.

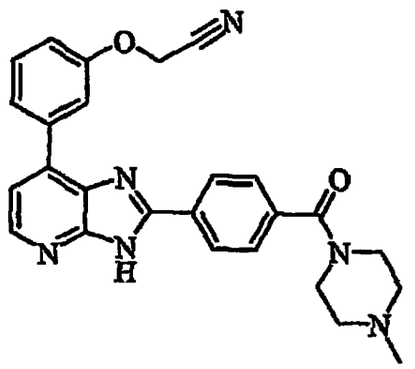
Ejemplo 20(a) 3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol



El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 15(f) a partir de 3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol (100 mg, 0.184 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(e)), 3-bromopropanol (39 mg, 0.28 mmol), NaH (60 % en aceite mineral, 11 mg, 0.28 mmol) y DMF (5 mL). El producto crudo se llevó directamente a la etapa final.
MS (ESI) *m/z* 602 (M+1)

Ejemplo 21

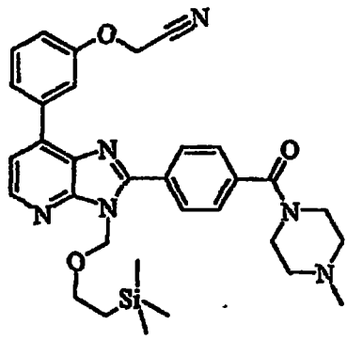
3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)acetonitrilo



El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 14 a partir de 3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]acetonitrilo (obtenido a partir del Ejemplo 21 (a)) a través de tratamiento con HCl 5M (ac) y purificación mediante cromatografía semi-preparativa (4 mg, 3 % después de 2 etapas).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.39-8.29 (m, 1 H), 8.25 (d, 2 H), 8.15-8.01 (m, 1 H), 7.91-7.80 (m, 1 H)3 7.55 (d, 2 H), 7.51-7.39 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.90-3.69 (m, 2 H), 3.58-3.35 (m, 2 H), 2.54-2.33 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 451 (M-1); TR (LCMS, 254 nm) 3.21 min.

Ejemplo 21 (a) 3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]acetonitrilo

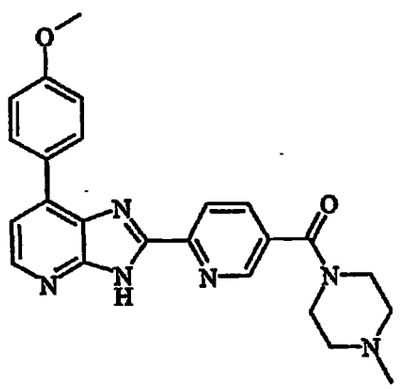


El compuesto del título se suministró tal como se describió previamente en el Ejemplo 15(f) a partir de 3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol (200 mg, 0.37 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 15(e)), 1-bromoacetonitrilo (67 mg, 0.55 mmol), NaH (60 % en aceite mineral, 22 mg, 0.55 mmol) y DMF (10 mL). El producto crudo se llevó directamente a la etapa final.

MS (ESI) *m/z* 583 (M+1)

Ejemplo 22

7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperzin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-*3H*-imidazo[4,5-b]piridina

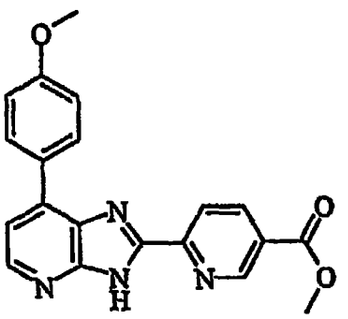


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(b) a partir de 6-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotinato de metilo (obtenido a partir del Ejemplo 22(a)) (100 mg, 0.27 mmol), N-metil piperazina (27 mg, 0.27 mmol) y HBTU (102 mg, 0.27 mmol). La

purificación mediante HPLC semi-preparativa proporcionó 7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperzin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina como un sólido blanco (40 mg, 31 %).

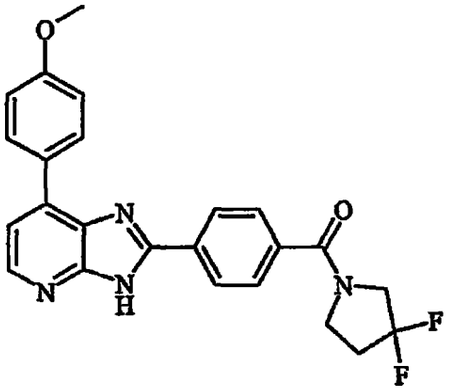
RMN ^{1}H (DMSO *d-6*) δ ppm 8.91-8.75 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.44 (d, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 8.25-8.10 (m, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.65-2.54 (m, 4 H), 3.11-3.04 (m, 4 H), 2.11 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 429 (M+1); TR (LCMS) 3.49 min.

Ejemplo 22(a) *6-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]nicotinato de metilo*



El 6-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotinato de metilo se preparó de acuerdo con el método general A a partir de 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (100mg, 0.46 mmol), ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico (84 mg, 0.46 mmol), HBTU (174 mg, 0.46 mmol), DIPEA (60 mg, 0.46 mmol). El producto crudo se llevó directamente a la etapa siguiente (110 mg, 67 %, pureza 70%).
MS (ESI) *m/z* 360 (M+1).

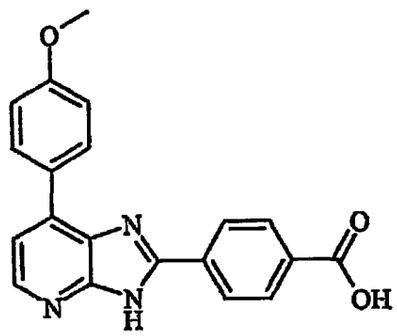
Ejemplo 23
2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 23(a)) (0.085 g, 0.25 mmol) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (0.053 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.029 g (26%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.75 (s, 1 H,), 8.48 - 8.40 (m, 2 H), 8.40 - 8.32 (m, 3 H), 7.81 - 7.72 (m, 2 H), 7.57 - 7.52 (m, 1 H), 7.20 - 7.12 (m, 2 H), 4.01 - 3.89 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.80 - 3.71 (m, 2 H), 2.48 - 2.40 (m, 2 H);
MS (ESI) *m/z* 435 (M+1).

Ejemplo 23 (a) Ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il] benzóico

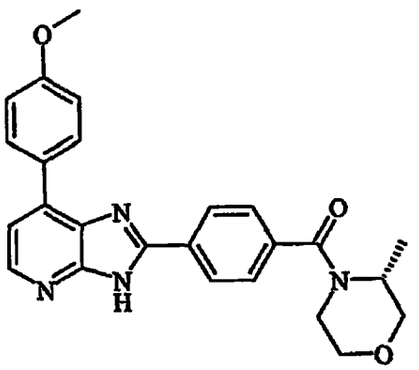


Una mezcla de 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo (1.75 g, 4.87 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 3(a)) e hidróxido de litio (1.23 g, 29.0 mmol) en THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta t.a. la mezcla se neutralizó utilizando HCl 2M (ac.). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el rendimiento crudo de 1.6 g (95%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 8.51 - 8.39 (m, 3 H), 8.38 - 8.24 (m, 2 H), 8.20 - 8.09 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 3.91 (s, 3 H) MS (ESI) *m/z* 346 (M+1).

Ejemplo 24

7-(4-metoxifenil)-2-(4-{[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}fenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

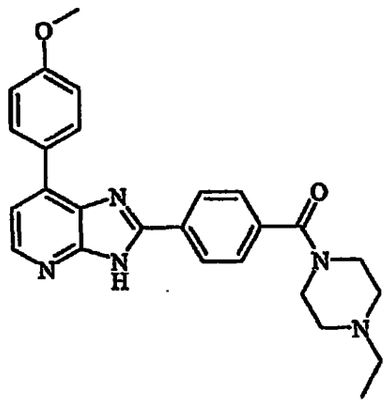


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23(a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó (3S)-3-metilmorfolina (0.037 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.009 g (8.4%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.72 (br s, 1 H), 8.48 - 8.40 (m, 2 H), 8.39 - 8.30 (m, 3 H), 7.62 - 7.57 (m, 2 H), 7.56 - 7.51 (m, 1 H), 7.15 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.86 - 3.79 (m, 2 H), 3.66 - 3.53 (m, 2 H), 3.49 - 3.36 (m, 2 H), 3.01 - 2.97 (m, 1 H), 1.30 - 1.25 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 429 (M+1).

Ejemplo 25

2-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

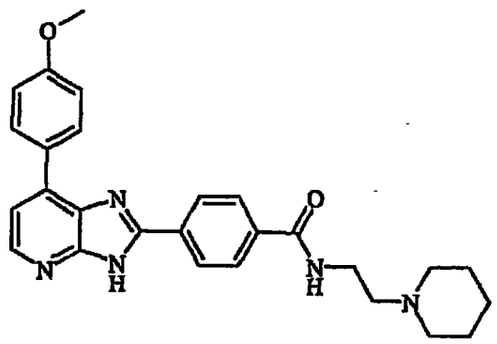


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23(a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó 1-etilpiperazina (0.042 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.024 g (21%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.72 (br s, 1 H), 8.49 - 8.40 (m, 2 H), 8.38 - 8.30 (m, 3 H), 7.63 - 7.56 (m, 2 H), 7.56 - 7.51 (m, 1 H), 7.15 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.74 - 3.53 (m, 2 H), 3.46 - 3.34 (m, 2 H), 2.46 - 2.29 (m, 6 H), 1.01 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 442 (M+1).

Ejemplo 26

4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-(2-piperidin-1-iletil)benzamida

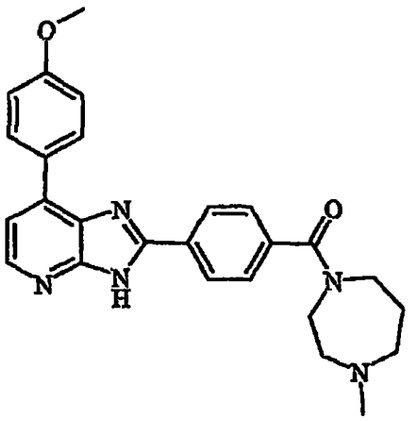


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23 (a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó 2-piperidin-1-iletanamina (0.047 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.013 g (11%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.72 (br s, 1 H), 8.47 - 8.40 (m, 2 H), 8.39 - 8.32 (m, 3 H), 8.05 - 7.98 (m, 2 H), 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.46 - 3.37 (m, 2 H), 2.49 - 2.44 (m, 2 H), 2.45 - 2.38 (m, 4 H), 1.56 - 1.45 (m, 4 H), 1.44 - 1.33 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+1).

Ejemplo 27

7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

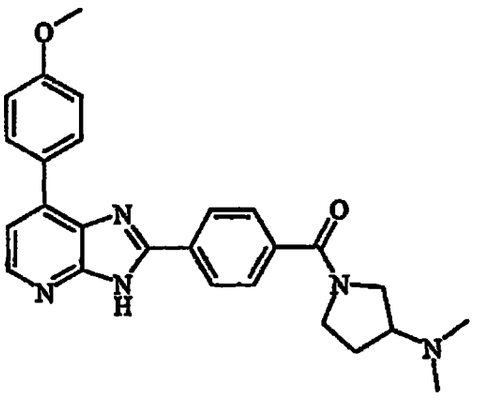


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23 (a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó metil-1,4-diazepan (0.042 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.025 g (22%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.67 (br s, 1 H), 8.49 - 8.40 (m, 2 H), 8.39 - 8.29 (m, 3 H), 7.62 - 7.56 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 1 H), 7.19 - 7.11 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.71 - 3.60 (m, 2 H), 3.48 - 3.36 (m, 2 H), 2.70 - 2.63 (m, 1 H), 2.61 - 2.55 (m, 1 H), 2.32 - 2.28 (m, 1 H), 2.28 - 2.22 (m, 1 H), 1.92 - 1.83 (m, 1 H), 1.82 - 1.71 (m, 1 H);
MS (ESI) *m/z* 442 (M+1).

Ejemplo 28

1-{4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoil}-*N*,*N*-dimetilpirrolidin-3-amina

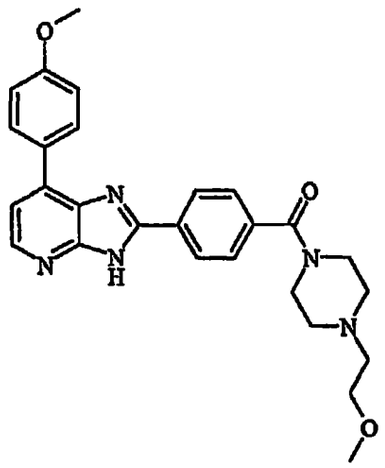


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23(a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó *N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina (0.042 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró posteriormente y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.024 g (21%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.72 (br s, 1 H), 8.51 - 8.39 (m, 2 H), 8.39 - 8.25 (m, 3 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.59 - 7.49 (m 1 H), 7.21 - 7.09 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81 - 3.71 (m, 1 H), 3.70 - 3.60 (m, 1 H), 3.59 - 3.45 (m, 2 H), 2.80 - 2.63 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 0 2.11 (s, 3 H), 2.07 -1.98 (m, 1 H), 1.82 - 1.65 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 442 (M+1).

Ejemplo 29

2-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

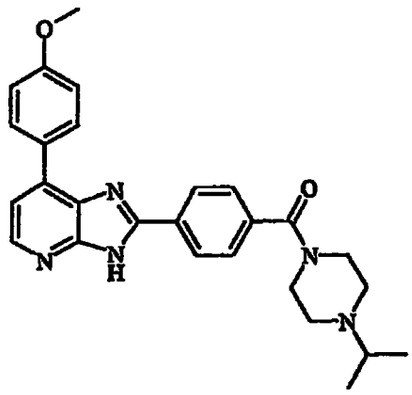


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23(a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó 1-(2-metoxietilpiperazina (0.053 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.020 g (17%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.72 (br s, 1 H), 8.48 - 8.39 (m, 2 H), 8.39 - 8.29 (m, 3 H), 7.62 - 7.55 (m, 2 H), 7.55 - 7.51 (m, 1 H), 7.19 - 7.11 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.71 - 3.56 (m, 2 H), 3.48 - 3.42 (m, 2 H), 3.41 - 3.33 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.53 - 2.38 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 472 (M+1).

Ejemplo 30

2-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

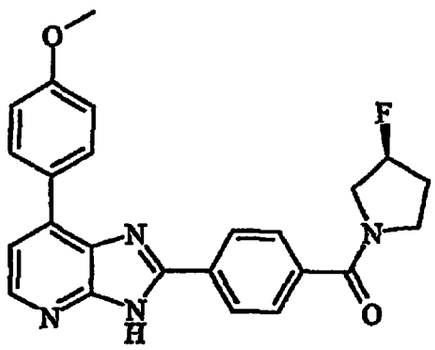


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23 (a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó 1-isopropilpiperazina (0.047 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.019 g (17%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.72 (br s, 1 H), 8.48 - 8.40 (m, 2 H), 8.40 - 8.29 (m, 3 H), 7.62 - 7.56 (m, 2 H), 7.56 - 7.52 (m, 1 H), 7.18 - 7.12 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.71 - 3.55 (m, 2 H), 3.41 - 3.33 (m, 2 H), 2.74 - 2.65 (m, 1 H), 2.48 - 2.36 (m, 4 H), 1.02 - 0.93 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+1).

Ejemplo 31

2-(4-{[(3*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

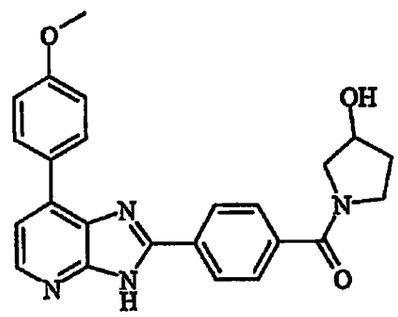


Se disolvieron trietilamina (0.075 g, 0.74 mmol), TSTU (0.093 g, 0.31 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.085 g, 0.25 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23(a)) en DMF (1 mL) y se agitaron a t.a. durante 90 minutos. Se adicionó clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina (0.046 g, 0.37 mmol) y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (MUX), produciendo 0.016 g (16%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.74 (br s, 1 H), 8.47 - 8.41 (m, 2 H), 8.38 - 8.31 (m, 3 H), 7.80 - 7.70 (m, 2 H), 7.56 - 7.52 (m, 1 H), 7.20 - 7.11 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.83 - 3.51 (m, 4 H), 2.36 - 2.00 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 417 (M+1).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 1-{4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol

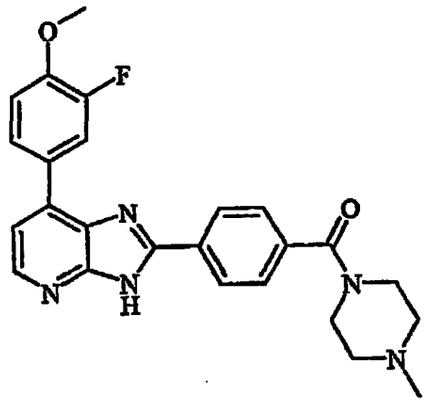


Se disolvieron trietilamina (0.18 g, 1.74 mmol), TSTU (0.22 g, 0.74 mmol) y ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.20 g, 0.58 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 23 (a)) en DMF (2 mL) y se agitaron a t.a. durante 10 minutos. Se adicionó pirrolidin-3-ol (0.08 g, 0.87 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos seguido por purificación mediante HPLC preparativa. La base se disolvió en THF y se adicionó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. El solvente se evaporó *al vacío* produciendo 0.042 g (16%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.77 (br s, 1 H), 8.53 - 8.27 (m, 5 H), 7.78 - 7.66 (m, 2 H), 7.60 - 7.48 (m, 1 H), 7.23 - 7.09 (m, 2 H), 5.13 - 4.90 (m, 1 H), 4.42 - 4.21 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.69 - 3.51 (m, 2 H), 3.50 - 3.37 (m, 1 H), 3.29 - 3.19 (m, 1 H), 2.05 - 1.73 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 415 (M+1).

Ejemplo 33

Clorhidrato de 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

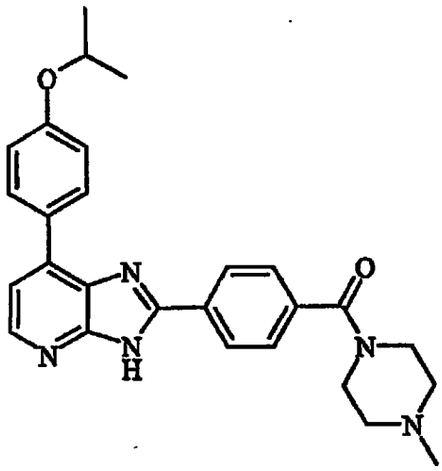


Una mezcla de la 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.12 g, 0.34 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 5(d)), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0.11 g, 0.67 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.014 g, 0.017 mmol) y carbonato de sodio (0.20 g, 1.85 mmol) en 2 mL THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +160 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, la cual proporcionó el producto como una base. La base se disolvió en THF y se adicionó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. El solvente se evaporó *al vacío* produciendo el compuesto del título 0.023 g (12%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 11.53 (br s, 1 H), 8.59 - 8.20 (m, 5 H), 7.75 - 7.50 (m, 3 H), 7.49 - 7.28 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.80 - 3.38 (m, 4 H), 2.43 - 2.26 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 446 (M+1).

Ejemplo 34

Clorhidrato de 7-(4-isopropoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

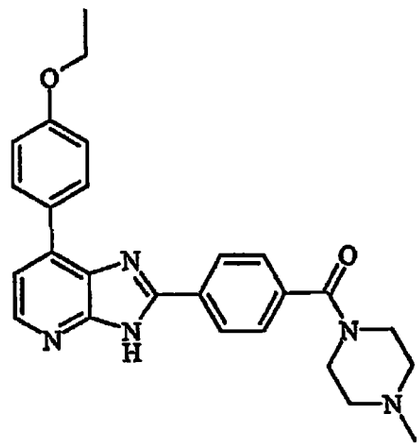


Una mezcla de la 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.20 g, 0.56 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 5(d)), ácido (4-isopropoxifenil)borónico (0.20 g, 1.12 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.023 g, 0.028 mmol) y carbonato de sodio (0.33 g, 3.09 mmol) en 2 mL THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +160 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, la cual proporcionó el producto como una base. La base se disolvió en THF y se adicionó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. El solvente se evaporó *al vacío* produciendo el compuesto del título 0.041 g (15%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.71 (br s, 1 H), 8.50 - 8.26 (m, 5 H), 7.64 - 7.55 (m, 2 H), 7.55 - 7.48 (m, 1 H), 7.17 - 7.06 (m, 2 H), 4.80 - 4.69 (m, 1 H), 3.75 - 3.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.34 (m, 2 H), 2.45 - 2.24 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.33 (d, 6 H); MS (ESI) *m/z* 456 (M+1).

Ejemplo 35

Clorhidrato de 7-(4-etoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

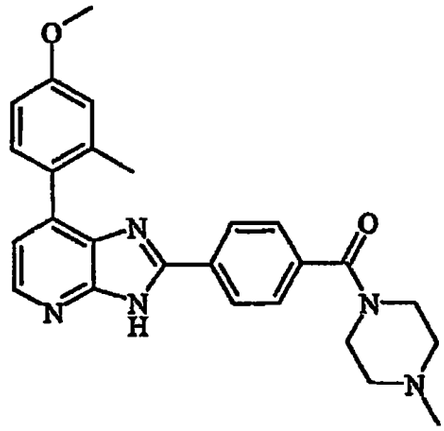


Una mezcla de la 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.20 g, 0.56 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 5(d)), ácido (4-etoxifenil)borónico (0.19 g, 1.12 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.023 g, 0.028 mmol) y carbonato de sodio (0.33 g, 3.09 mmol) en 2 mL THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +160 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, la cual proporcionó el producto como una base. La base se disolvió en THF y se adicionó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. El solvente se evaporó *al vacío* produciendo el compuesto del título 0.078 g (29%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.73 (br s, 1 H), 8.53 - 8.23 (m, 5 H), 7.66 - 7.45 (m, 3 H), 7.24 - 7.03 (m, 2 H), 4.14 (q, 2 H), 3.75 - 3.55 (m, 2 H), 3.48 - 3.33 (m, 2 H), 2.45 - 2.24 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.38 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 441 (M+1).

Ejemplo 36

Clorhidrato de 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridina

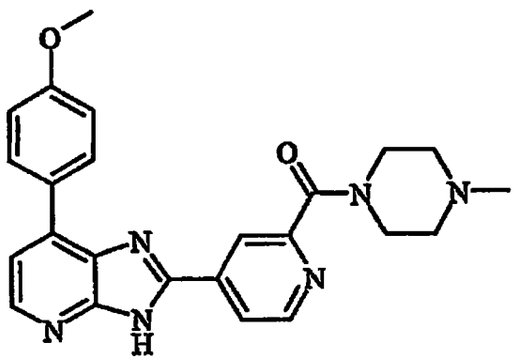


Una mezcla de la 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.20 g, 0.56 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 5(d)), ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico (0.19 g, 1.12 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.023 g, 0.028 mmol) y carbonato de sodio (0.33 g, 3.09 mmol) en 2 mL THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +160 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, la cual proporcionó el producto como una base. La base se disolvió en THF y se adicionó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. El solvente se evaporó *al vacío* produciendo el compuesto del título 0.090 g (34%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.69 (br s, 1 H), 8.46 - 8.17 (m, 3 H), 7.58 - 7.48 (m, 2 H), 7.42 - 7.29 (m, 1 H), 7.18 - 7.07 (m, 1 H), 7.02 - 6.87 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.71 - 3.53 (m, 2 H), 3.43 - 3.34 (m, 2 H), 2.43 - 2.22 (m, 7 H), 2.20 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 441 (M+1).

Ejemplo 37

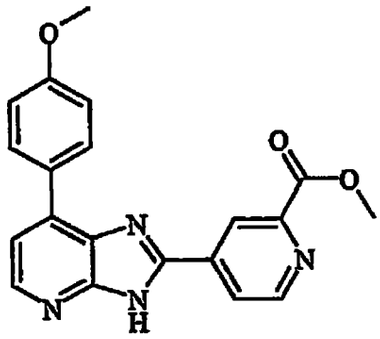
7-(4-metoxifenil)-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



Se mezcló 4-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridina-2-carboxilato de metilo (obtenido a partir del Ejemplo 37(a)) (0.25 g, 1.16 mmol) con 1-metilpiperazina (2 mL) y se calentó en un reactor de microondas a +200 °C durante 15 minutos. Se adicionó agua (10 mL), el producto precipitó y se filtró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, produciendo 30 mg del compuesto del título (6%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 13.87 (br s, 1 H), 8.89 - 8.80 (m, 1 H), 8.47 - 8.29 (m, 4 H), 7.58 - 7.51 (m, 2 H), 7.20 - 7.11 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.74 - 3.64 (m, 2 H), 3.40 - 3.33 (m, 2 H), 2.46 - 2.38 (m, 2 H), 2.36 - 2.26 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 429 (M+1).

Ejemplo 37 (a) 4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridina-2-carboxilato de metilo

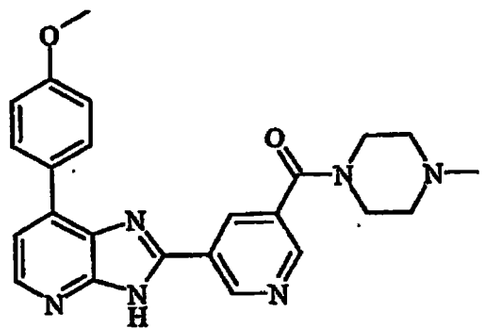


Se adicionó (i-Pr)$_2$EtN (0.38 g, 2.90 mmol) a una suspensión de 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (0.25 g, 1.16 mmol), 4-acetilpiridina-2-carboxilato de metilo (Wang et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 296- 304) (0.27 g, 1.39 mmol) y HBTU (0.53 g, 1.39 mmol) en acetonitrilo (5 mL), y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El sólido se mezcló con HOAc (3 mL) y se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 15 minutos. El solvente se removió *al vacío*, se adicionó agua (30 mL) y se filtró el sólido marrón produciendo un rendimiento crudo de 0.25 g (21%). El producto crudo se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.

MS (ESI) *m/z* 361 (M+1).

Ejemplo 38

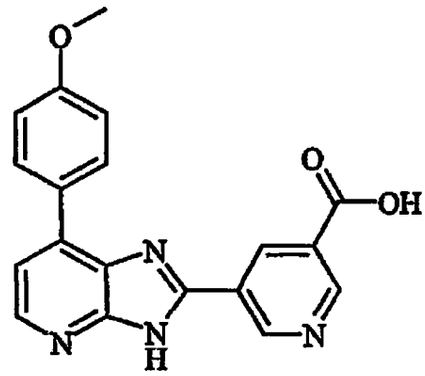
7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



Se adicionó $(i\text{-}Pr)_2EtN$ (0.11 g, 0.87 mmol) a una suspensión de ácido 5-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotínico (obtenido a partir del Ejemplo 38(a)) (0.15 g, 0.43 mmol), 1-metilpiperazina (0.052 g, 0.52 mmol) y HBTU (0.16 g, 0.43 mmol) en acetonitrilo (5 mL), y se agitó durante la noche. El solvente se removió *al vacío*, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa, produciendo 13 mg del compuesto del título (7%).

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm 13.90 (br s, 1 H), 9.52 - 9.46 (m, 1 H), 8.76 - 8.72 (m, 1 H), 8.62 - 8.57 (m, 1 H), 8.49 - 8.41 (m, 2 H), 8.41 - 8.35 (m, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 1 H), 7.20 - 7.11 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.75 - 3.65 (m, 2 H), 3.48 - 3.37 (m, 2 H), 2.46 - 2.26 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 429 (M+1).

Ejemplo 38 (a) Ácido 5-[7-(4-metoxifenl)-3H-imidazo[4, 5-b]piridin-2-il]nicotínico

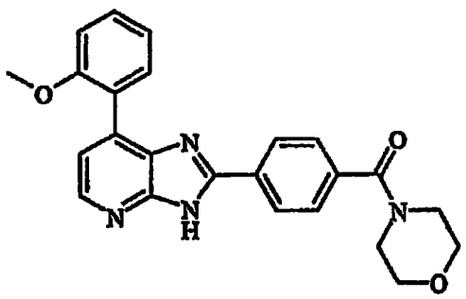


Se adicionó $(i\text{-}Pr)_2EtN$ (0.45 g, 3.48 mmol) a una suspensión de 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (0.30 g, 1.39 mmol), ácido piridin-3,5-dicarboxílico (0.23 g, 1.39 mmol) y HBTU (0.53 g, 1.39 mmol) en acetonitrilo (5 mL), y se sometió a reflujo durante la noche. El solvente se removió *al vacío*, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *al vacío*. El

sólido se mezcló con HOAc (3 mL) y se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 15 minutos. El solvente se removió *al vacío*, se adicionó agua (30 mL) y se filtró el sólido marrón produciendo un rendimiento crudo de 0.25 g (21%). El producto crudo se utilizó sin purificación en la etapa siguiente.
MS (ESI) *m/z* 361 (M+1).

Ejemplo 39

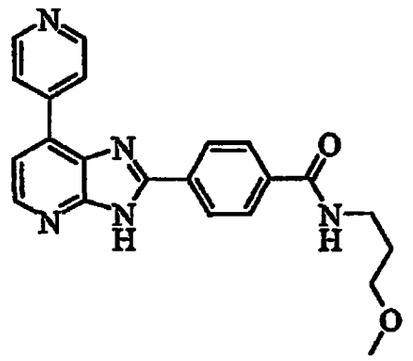
Clorhidrato de 7-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 10(a)) (0.182 g, 0.531 mmol), ácido (2,4-dimetoxifenil)borónico (0.162 g, 1.06 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.022 g, 0.027 mmol) y carbonato de sodio (0.169 g, 1.6 mmol), produciendo 0.021 g (9%) del compuesto del título.
MS (ESI) *m/z* 415 (M+1); TR (HPLC) 7.94 min.

Ejemplo 40

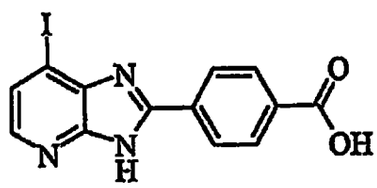
Clorhidrato de *N*-(3-metoxipropil)-4-(7-piridin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-yodo-2-[4-(3-metoxipropil-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 40(b)) (0.040 g, 0.092 mmol), ácido 4-piridilborónico (0.038 g, 0.183 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.008 g, 0.0092 mmol) y carbonato de sodio (0.049 g, 0,46 mmol), produciendo 0.013 g (31%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 9.02 (d, 2 H), 8.90 (s, 2 H), 8.64 (t, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.41 (d, 2 H), 8.06 (d, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 3.26 (s, 3 H), varios picos oscurecidos; MS (APPI) *m/z* 388 (M+1).

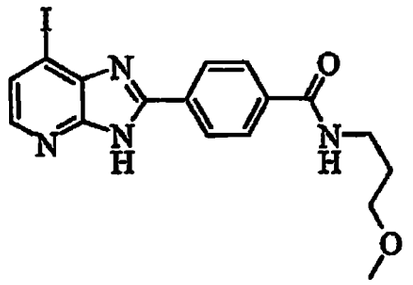
Ejemplo 40(a) *Ácido 4-(7-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzóico*



Una mezcla de 4-(7-yodo-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (obtenido a partir del Ejemplo 14 (a)) (0.20 g, 0.527 mmol) e hidróxido de litio (0.076 g, 3.17 mmol) en THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +120 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta t.a. la mezcla se neutralizó utilizando HCl 2M (ac.). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el rendimiento crudo de 0.158 g (82%).

MS (APPI) *m/z* 366 (M+1); TR (HPLC) 2.23 min

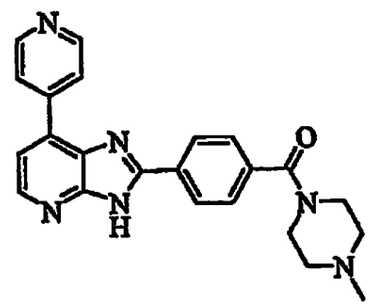
Ejemplo 40(b) *7-yodo-2-[4-(3-metoxipropil-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b] piridina*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B utilizando ácido 4-(7-yodo-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 40(a)) (0.060 g, 0.164 mmol), TSTU (0.059 g, 0.197 mmol), trietilamina (0.050 g, 0.493 mmol) y 3-metoxipropilamina (0.022 g, 0.247 mmol), produciendo 0.045 g (63%) del compuesto del título.
MS (APPI) *m/z* 437 (M+1); TR (HPLC) 2.97 min

Ejemplo 41

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-piridin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



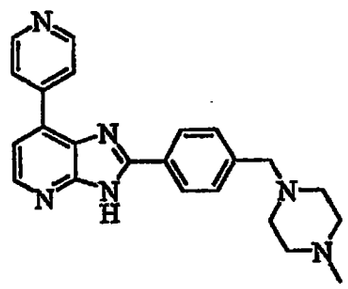
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 5(d)) (0.100 g, 0.282 mmol), ácido 4 - piridilborónico (0.069 g, 0.563 mmol), $PdCl_2(dppf)$*DCM (0.011g, 0.014 mmol) y

carbonato de sodio (0.149 g, 1.41 mmol), produciendo 0.016 g (12%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 9.01 (d, 2 H), 8.84 - 8.92 (m, 2 H), 8.56 (d, 1 H), 8.43 (d, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 7.70 (d, 2 H), 2.79 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 399 (M+1).

Ejemplo 42

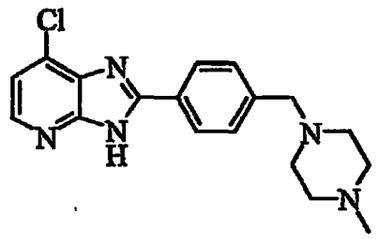
Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-piridin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 42(a)) (0.050 g, 0.146 mmol), ácido 4-piridilborónico (0.036 g, 0.292 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.006g, 0.007 mmol) y carbonato de sodio (0.078 g, 0.73 mmol), produciendo 0.026 g (36%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (D_2O) δ ppm; 8.92 (d, 2 H), 8.65 (d, 2 H), 8.45 (d, 1 H), 8.11 (d, 2 H), 7.60 - 7.75 (m, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 3.38 - 4.05 (m, 8 H), 2.85 - 3.13 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 385 (M+1).

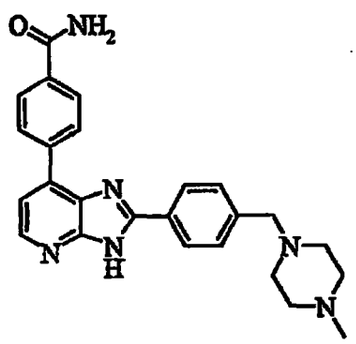
Ejemplo 42 (a) 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4, 5-b]piridina



Se adicionó complejo de borano-THF (1M, 3 mL) al intermediario crudo 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 5(d)) a t.a. Después de la agitación a t.a. durante 45 minutos, se adicionó MeOH (1 mL) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a.. El solvente se evaporó *al vacío*, y se co-evaporó con MeOH, produciendo el compuesto del título en 0.79 g (63%). El compuesto del título se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MS (APPI) *m/z* 342/344 isótopo Cl (M+1).

Ejemplo 43

Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzamida

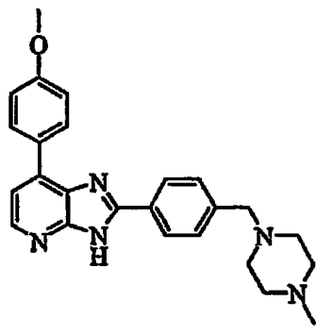


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.050 g, 0.146 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 42(a)), ácido (4-carbamoilfenil)borónico (0.048 g, 0.292 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.006g, 0.007 mmol) y carbonato de sodio (0.078 g, 0.73 mmol), produciendo 0.043 g (55 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.45 (d, 1 H), 8.41 (d, 2 H), 8.35 (d, 2 H), 8.08 (d, 2 H), 7.79 (d, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 2.82 (br s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 427 (M+1).

Ejemplo 44

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

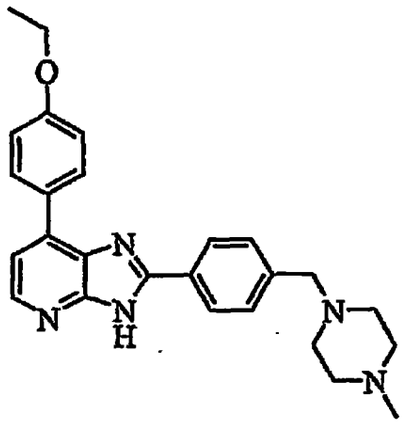


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.050 g, 0.146 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 42(a)), ácido 4-metoxifenilborónico (0.044 g, 0.292 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.006g, 0.007 mmol) y carbonato de sodio (0.078 g, 0.73 mmol), produciendo 0.021 g (27 %) del compuesto del título.

MS (APPI) *m/z* 414 (M+1).

Ejemplo 45

Clorhidrato de 7-(4-etoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

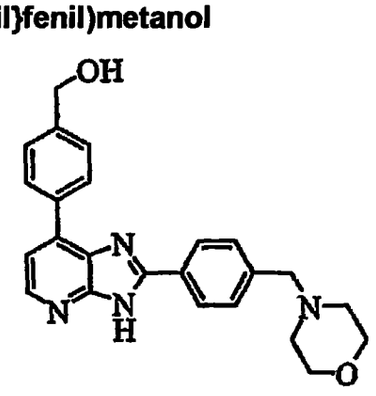


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.050 g, 0.146 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 42(a)), ácido 4-etoxifenilborónico (0.049 g, 0.292 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.006g, 0.007 mmol) y carbonato de sodio (0.078 g, 0.73 mmol), produciendo 0.011 g (15 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (D_2O) δ ppm; 8.46 (d, 1 H), 8.18 (d, 2 H), 7.85 (d, 2 H), 7.62 - 7.74 (m, 3 H), 7.15 (d, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 3.29 - 3.75 (m, 8 H), 2.98 (s, 3 H), 1.42 (t, *J* = 7.07 Hz, 3 H,); MS (API) *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 46

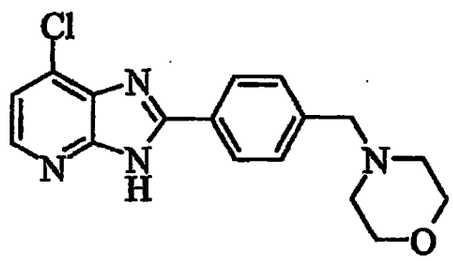
Clorhidrato de (4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}fenil)metanol



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.100 g, 0.305 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0.093 g, 0.610 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.025g, 0.030 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.039 g (27 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 10.89 (s, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.37 (d, 2 H), 8.29 (d, 2 H), 7.79 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.88 - 4.02 (m, 2 H), 3.70 - 3.82 (m, 3 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.08 - 3.21 (m, 2 H); MS (APPI) *m/z* 401 (M+1).

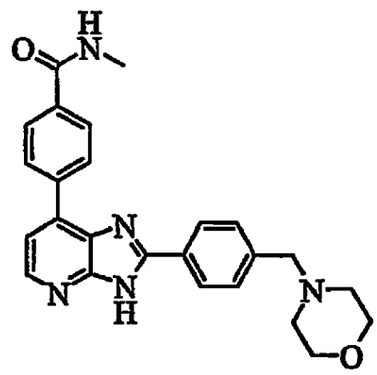
Ejemplo 46(a) *7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*



Se adicionó complejo de borano-THF (1M, 20 mL) a 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (1.7 g, 4.9 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 10(a)) a t.a. Después de la agitación a t.a. durante 45 minutos, se adicionó MeOH (200 mL) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a.. El solvente se evaporó *al vacío*, produciendo un crudo del compuesto del título en un rendimiento de 1.0 g (67%). El producto crudo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
MS (APPI) *m/z* 329 (M+1).

Ejemplo 47

Clorhidrato de *N*-metil-4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il]benzamida

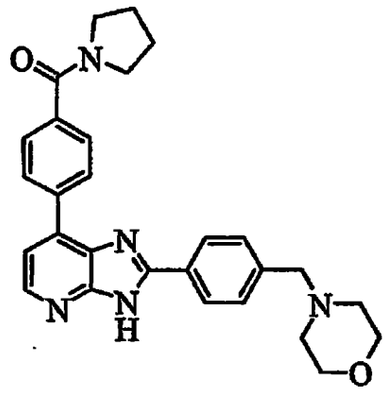


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.100 g, 0.305 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido 4-(N-metilaminocarbonil)fenil borónico (0.109 g, 0.610 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.025g, 0.030 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.005 g (3 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 10.84 (s, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 3 H), 8.37 (d, 2 H), 8.03 (d, 2 H), 7.79 (d, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 4.40 - 4.46 (m, 2 H), 3.96 (d, 2 H), 3.76 (t, 2 H), 3.29 (d, 2 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 2.84 (d, 3 H); MS (ESI) *m/z* 426 (M-1)

Ejemplo 48

Clorhidrato de 2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

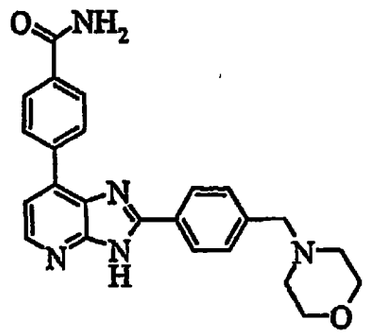


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5*b*]piridina (0.100 g, 0.305 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (0.133 g, 0.610 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.025g, 0.030 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.042 g (25 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.09 - 11.37 (m, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.38 (t, 4 H), 7.82 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 2 H), 3.22 - 3.32 (m, 2 H), 3.02 - 3.19 (m, 2 H), 1.76 - 2.01 (m 4 H); MS (ESI) *m/z* 466 (M-1).

Ejemplo 49

Clorhidrato de 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzamida

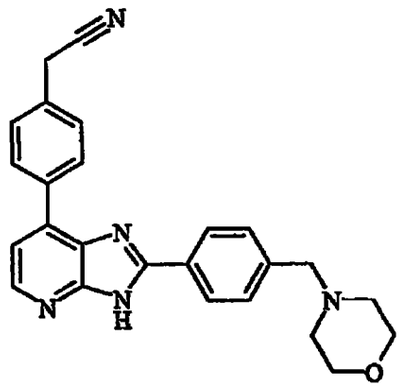


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.100 g, 0.305 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (0.101 g, 0.610 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.025g, 0.030 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.031 g (21 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 10.68 (s, 1 H), 8.40 - 8.47 (m, 3 H), 8.37 (d, 2 H), 8.07 (d, 3 H), 7.78 (d, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.37 - 4.50 (m, 2 H), 3.90 - 4.02 (m, 2 H), 3.71 - 3.78 (m, 2 H)3 3.25 - 3.34 (m, 2 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H); MS (APPI) *m/z* 414 (M+1).

Ejemplo 50

Clorhidrato de (4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}fenil)acetonitrilo

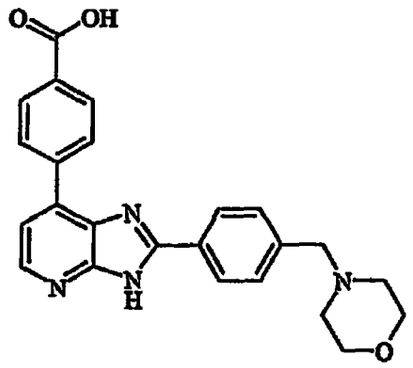


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5*b*]piridina (0.100 g, 0.152 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido (4-cianometilfenil)borónico (0.049 g, 0.305 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.012g, 0.015 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.006 g (8 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.43 (d, 1 H), 8.37 (d, 4 H), 7.78 (d, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 3.96 (d, 2 H), 3.75 (t, 2 H), 3.29 (d, 2 H), 3.08 - 3.20 (m, 2 H); MS (AP) *m/z* 410 (M+1).

Ejemplo 51

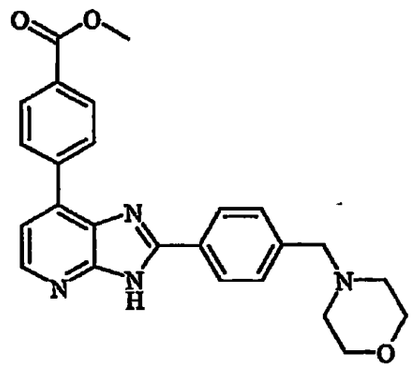
Clorhidrato del ácido 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzóico



Se mezcló el intermediario crudo 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzoato de metilo (obtenido a partir del Ejemplo 51(a)) (0.050g, 0.117 mmol) con LiOH (0.025 gr, 0.595 mmol) en THF/ H_2O 9:1 (4 mL) y La mezcla se calentó en un reactor de microondas a +110 °C durante 10 min. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, la cual proporcionó la base libre del compuesto del título (0.037g, 79%). La base (0.010g, 0.024 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2/MeOH (9:1) y se adicionó ácido clorhídrico (HCl 1M en dietil éter) hasta que se formó precipitación. La sal clorhidrato sólida se recolectó mediante filtración y se secó, produciendo 0.010g, (85%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.47 (d, 2 H), 8.40 (d, 1 H), 8.25 (d, 2 H), 8.11 (d, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 3.58 - 3.62 (m, 4 H), 3.56 (s, 3 H), 2.36 - 2.43 (m, 4 H); MS (APPI) *m/z* 426 (M+1).

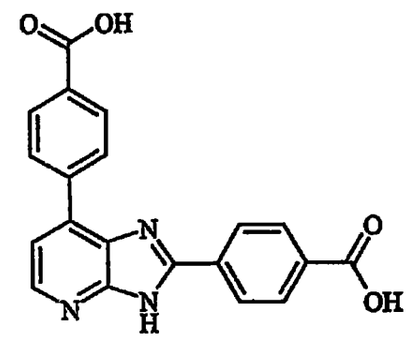
Ejemplo 51 (a) *4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin- 7-il} benzoato de metilo*



Se preparó 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzoato de metilo de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.100 g, 0.305 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0.110 g, 0.610 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.025g, 0.030 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.052 g (27 %) después de precipitación a partir de agua.

Ejemplo 52

Ácido 4,4'-(*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2,7-diil)dibenzóico



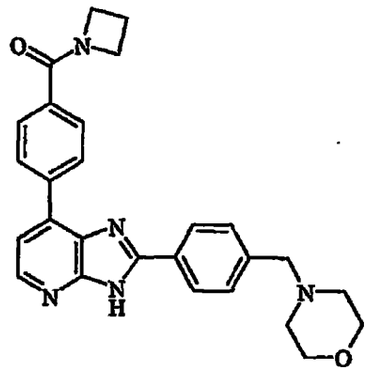
Se preparó el ácido 4,4'-(*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2,7-diil)dibenzóico de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzóico (Ejemplo 51) utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-

4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (obtenida a partir del Ejemplo 10(a)) (0.050 g, 0.146 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0.0.053 g, 0.292 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.012g, 0.015 mmol) y carbonato de sodio (0.077 g, 0.731 mmol). El intermediario se hidrolizó posteriormente sin purificación adicional, utilizando LiOH (0.025 g, 0.595 mmol) en THF/H_2O 9:1 (4 mL), para dar el compuesto del título (0.002 g).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.38 - 8.51 (m, 5 H), 8.10 - 8.19 (m, 4 H), 7.64 (d, 1 H)); TR (HPLC) 2.437 min,

Ejemplo 53

Clorhidrato de 7-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo [4,5-*b*]piridina

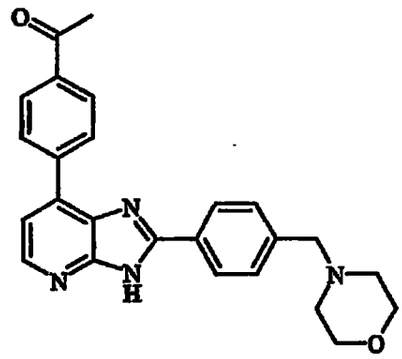


El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 utilizando ácido 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzóico (0.025 g, 0.060 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 51), TSTU (0.020 g, 0.066 mmol), azetidina (0.004g, 0.072 mmol) y trietilamina (0.018 g, 0.18 mmol) para proporcionar 0.020 g (62%) de la base libre del compuesto del título . El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito dentro del método general E.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.05 (s, 1 H), 8.41 - 8.47 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 4 H), 7.62 (d, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 3.89 - 3.99 (m, 2 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 2.97 - 3.34 (m, 4 H), 2.23 - 2.36 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 452 (M-1).

Ejemplo 54

Clorhidrato de 1-{4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}fenil)etanona

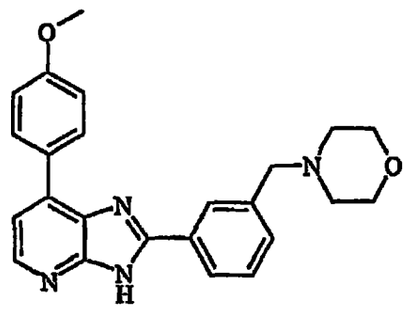


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C utilizando 7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0.100 g, 0.305 mmol, obtenida a partir del Ejemplo 46(a)), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0.093 g, 0.610 mmol), $PdCl_2$(dppf)*DCM (0.025g, 0.030 mmol) y carbonato de sodio (0.194 g, 1.83 mmol), produciendo 0.039 g (27 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.10 (s, 1 H), 8.48 - 8.56 (m, 2 H), 8.46 (d, 1 H), 8.37 (d, 2 H), 8.16 (d, 2 H), 7.81 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 4.32 - 4.52 (m, 2 H), 3.89 - 4.02 (m, 2 H), 3.79 (t, 2 H), 3.23 - 3.44 (m5 2 H), 3.07 - 3.18 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 413 (M+1).

Ejemplo 55

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

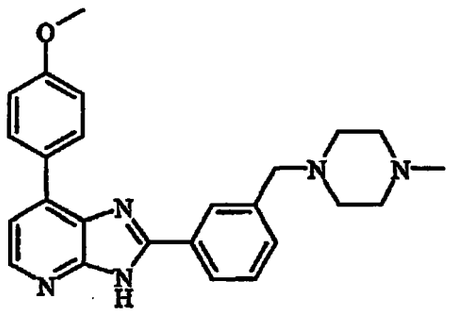


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 3-morfolin-4-ilmetil-benzóico (56 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.041 g (45%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.21 (s, 1 H), 8.49 - 8.53 (m, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.29 (d, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 7.70 (t, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.17 (d, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 3.92 - 4.01 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.79 (d, 2 H), 3.26 - 3.34 (m, 2 H), 3.09 - 3.21 (m, 2 H); MS (AP) *m/z* 401 (M+1).

Ejemplo 56

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

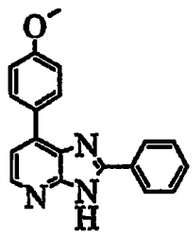


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzóico (60 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.053 g (43%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.58 (s, 1 H), 8.39 - 8.51 (m, 2 H), 8.26 - 8.37 (m, 3 H), 7.75 - 7.89 (m, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 4.20 - 4.62 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.21 - 3.74 (m, 56 H), 2.81 (s, 3 H); MS (AP) *m/z* 414 (M+1).

Ejemplo 57

7-(4-metoxifenil)-2-fenil-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

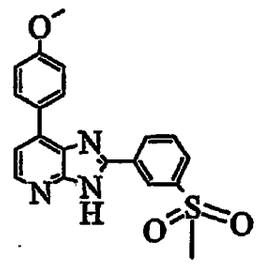


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido benzóico (31 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.021 g (9%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 13.59 (s, 1 H), 8.44 (d, 2 H), 8.23 - 8.35 (m, 3 H), 7.47 - 7.65 (m, 4 H), 7.15 (d, 2 H), 3.86 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 300 (M-1).

Ejemplo 58

7-(4-metoxifenil)-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

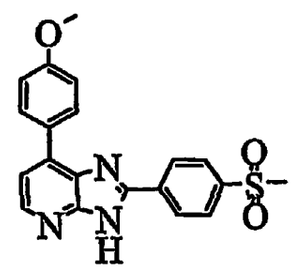


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 3- metilsulfonil benzóico (51 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.015 g (17 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 13.87 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.56 - 8.65 (m, 1 H), 8.32 - 8.47 (m, 3 H), 8.03 - 8.13 (m, 1 H), 7.88 (t, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 378 (M-1).

Ejemplo 59

7-(4-metoxifenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

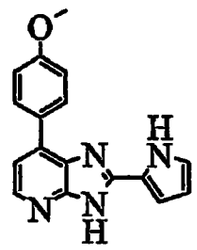


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 4- metilsulfonil benzóico (51 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.010 g (11 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm;), 8.51 (d, 2 H), 8.32 - 8.47 (m, 2 H), 8.13 (d, 2 H) 7.55 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 378 (M-1).

Ejemplo 60

7-(4-metoxifenil)-2-(*1H*-pirrol-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

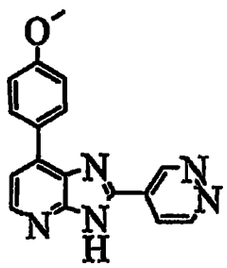


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 2-pirrolcarboxílico (26 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.003 g (4.5 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 13.12 (s, 1 H), 11.67 (s, 1 H), 8.32 - 8.48 (m, 2 H), 8.20 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 2 H), 6.96 - 7.03 (m, 2 H), 6.12 - 6.30 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 289 (M-1).

Ejemplo 61

7-(4-metoxifenil)-2-piridazin-4-il-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

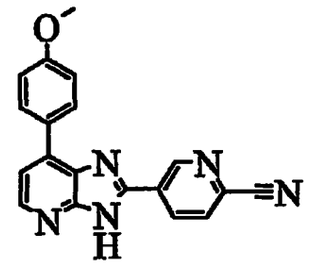


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 4-piridazincarboxílico (29 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.002 g (3 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 10.00 (d, 1 H), 9.47 (dd, 1 H), 8.27 - 8.55 (m, 4 H), 7.53 - 7.67 (m, 1 H), 7.06 - 7.23 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 302 (M-1).

Ejemplo 62

5-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-carbonitrilo

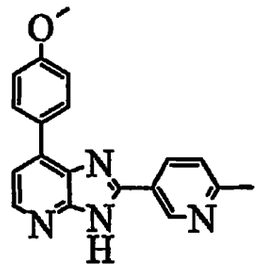


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y 2-ciano-5-carboxipiridina (34 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.007 g (9 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 9.57 (d, 1 H), 8.80 (dd, 1 H), 8.42 (d, 3 H), 8.26 (d, 1 H), 7.51 - 7.61 (m, 1 H), 7.01 - 7.23 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 326 (M-1).

Ejemplo 63

7-(4-metoxifenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

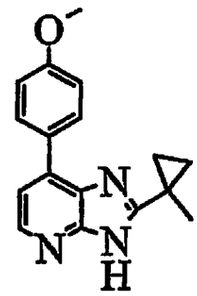


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 6- metilpiridin-3-carboxílico (32 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.007 g (9 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 9.24 - 9.37 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.37 - 8.45 (m, 2 H), 8.31 - 8.35 (m, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 2 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 315 (M-1).

Ejemplo 64

7-(4-metoxifenil)-2-(1-metilciclopropil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

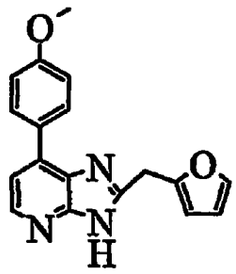


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 1-metilciclopropan-1-carboxílico (23 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.007 g (11 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.28 - 8.36 (m, 2 H), 8.19 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 0.87 - 0.98 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 278 (M-1).

Ejemplo 65

2-(2-furilmetil)-7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

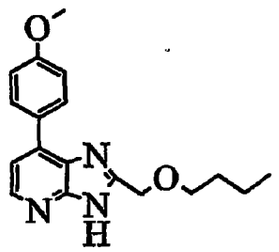


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 2-furil acético (29 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.006 g (8.5 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.28 - 8.32 (m, 2 H), 8.26 (d, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.07 - 7.12 (m, 2 H), 6.41 (dd, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 304 (M-1).

Ejemplo 66

2-(butoximetil)-7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

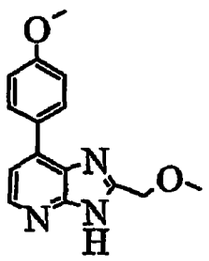


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido butoxiacético (31 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.012 g (17 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.22 - 8.36 (m, 3 H), 7.47 (d, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 3 H), 3.52 (t, 2 H), 1.47 - 1.61 (m, 2 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 0.87 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 310 (M-1).

Ejemplo 67

2-(metoximetil)-7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



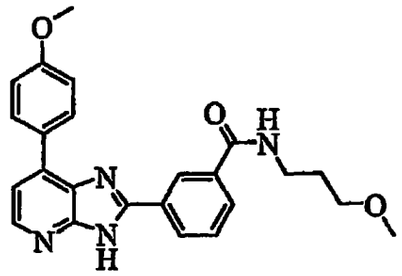
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, excepto que la sal no se preparó, utilizando 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (50 mg, 0.232 mmol) y ácido 1-

metoxiacético (23 mg, 0.255 mmol), produciendo 0.012 g (19 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.10 - 8.52 (m, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 268 (M-1).

Ejemplo 68

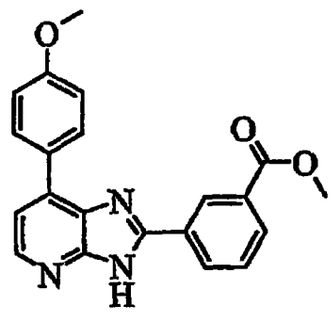
Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-(3-metoxipropil)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 68(b)) (0.100 g, 0.289 mmol), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y 2-metoxietilamina (0.031 g, 0.413 mmol), produciendo 0.008 g (6 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.77 (s, 1 H), 8.65 (t, 1 H), 8.39 - 8.50 (m, 2 H), 8.23 - 8.34 (m, 2 H), 7.99 (d5 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.18 (d5 2 H), 3.83 - 3.91 (m, 3 H), 3.22 - 3.28 (m, 3 H), 1.64 - 1.89 (m5 2 H), 1.07 (s5 1 H); MS (APPI) *m/z* 417 (M+1)

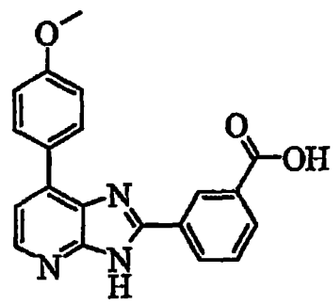
Ejemplo 68 (a) 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo



Se agitó una suspensión de ácido isoftálico monometil éster (0.460 g, 2.56 mmol) y CDI (0.414 g, 2.56 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C durante 30 mins. Se adicionó 4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (obtenida a partir del Ejemplo 1(c)) (0.500 g, 2.32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta +200 °C durante 10 minutos. Se adicionó agua y el producto precipitó a t.a. y se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 0.59 g (rendimiento 71%) del compuesto del título.

MS (APPI) *m/z* 360 (M+1)

Ejemplo 68(b) Ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzóico



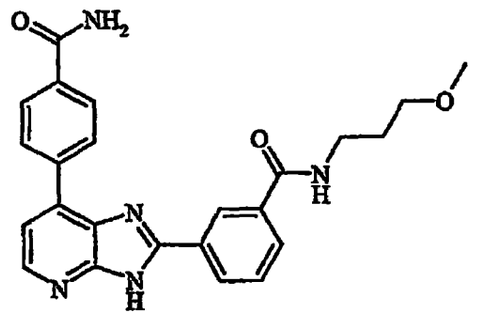
Una mezcla de 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5*b*)]piridin-2-il]benzoato de metilo (obtenido a partir del Ejemplo 68(a)) (1.0 g, 2.786 mmol) e hidróxido de litio (0.500 g, 20.8 mmol) en THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +60 °C durante 2h. Después de enfriar hasta t.a. la mezcla se neutralizó utilizando HCl 2M (ac.). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se

secó para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 0.84 g (87%).

MS (APPI) *m/z* 346 (M+1)

Ejemplo 69

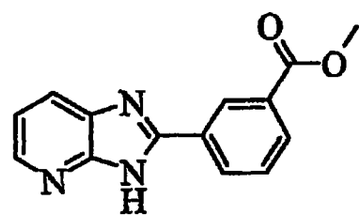
Clorhidrato de 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}-*N*-(3-metoxipropil)benzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 69(c)) (0.080 g, 0.220 mmol), TSTU (0.105 g, 0.267 mmol), trietilamina (0.097 g, 0.963 mmol) y 3-metoxipropilamina (0.024 g, 0.267 mmol), produciendo 0.013 g (12.6%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.45 (d, 1 H), 8.37 - 8.43 (m, 3 H), 8.04 (d, 2 H), 7.98 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 3.22 - 3.28 (m, 3 H), 1.75 - 1.84 (m, 4 H); TR (HPLC) 6.337 min.

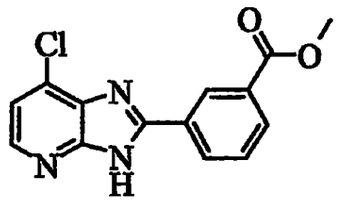
Ejemplo 69 (a) 3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo



Se agitó una suspensión de ácido isoftálico monometil éster (5.0 g, 28 mmol) y CDI (4.5 g, 28 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C durante 30 min. Se adicionó

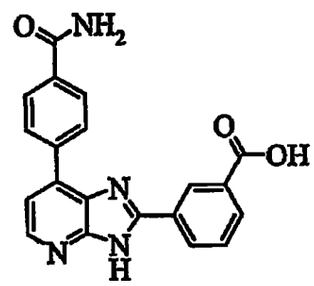
piridin-2,3-diamina (2,52 g, 23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta +200 °C durante 10 minutos. Se adicionó agua y el producto precipitó a t.a. y se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4.1 g (rendimiento 76%) del compuesto del título.
MS (APPI) *m/z* 254 (M+1).

Ejemplo 69(b) *3-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzoato de metilo*



Se agitaron 3-(*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo (3.0 g, 11.9 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 69(a)) y m-CPBA (70%, 7.9 g, 35.6 mmol) en HOAc a t.a. durante 18 h. El solvente se evaporó *al vacío* y el residuo se recristalizó a partir de EtOH. El sólido se mezcló con $POCl_3$ y se calentó en un reactor de microondas a +100 °C durante 10 minutos. Después de enfriar hasta t.a., la mezcla se vertió en una mezcla hielo/agua y se recolectó el precipitado que se formó, se lavó con agua y se secó, produciendo el compuesto del título en un rendimiento de 3.1 g (91%).
MS (APPI) *m/z* 288 (M+1).

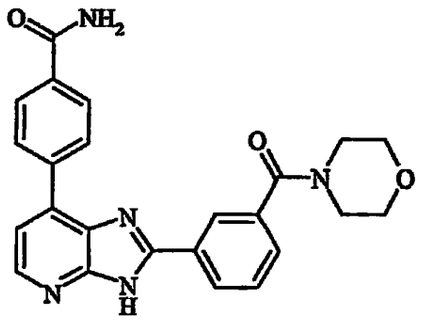
Ejemplo 69(c) *Ácido 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzóico*



Una mezcla de 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzoato de metilo (0.300 g, 0.806 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 69(b)) e hidróxido de litio (0.150 g, 6.25 mmol) en THF/agua (9:1) se calentó en un reactor de microondas a +60 °C durante 2h. Después de enfriar hasta t.a. la mezcla se neutralizó utilizando HCl 2M (ac.). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento de 0.164 g (57%).
MS (APPI) *m/z* 359-360 (M+1).

Ejemplo 70

Clorhidrato de 4-{2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzamida

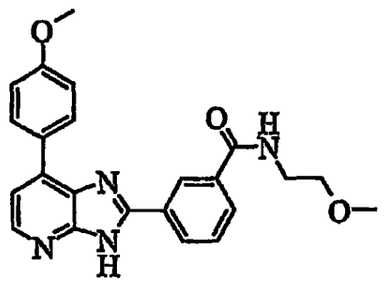


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 69(c)) (0.080 g, 0.220 mmol), TSTU (0.105 g, 0.276 mmol), trietilamina (0.097 g, 0.963 mmol) y morfolina (0.024 g, 0.267 mmol), produciendo 0.009 g (9%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.45 (d, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 3 H), 8.30 - 8.33 (m, 1 H), 7.54 - 7.74 (m, 5 H), 3.55 - 3.76 (m, 6 H); TR (HPLC) 7.162 min.

Ejemplo 71

Clorhidrato de *N*-(2-metoxietil)-3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzamida

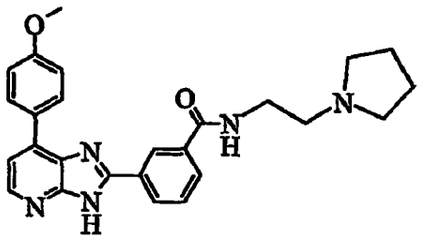


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (obtenido a partir del Ejemplo 68(b)) (0.100 g, 0.289 mmol), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y 2-metoxipropilamina (0.031 g, 0.348 mmol), produciendo 0.015 g (12 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 8.78 (s, 1 H), 8.66 - 8.73 (m, 1 H), 8.39 - 8.49 (m, 2 H), 8.28 (d, 2 H), 8.01 (d, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.33 - 3.62 (m, 67 H), 3.30 (s, 3 H); MS (APPI) *m/z* 403 (M+1).

Ejemplo 72

Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-(2-pirrolidin-1-iletil)benzamida



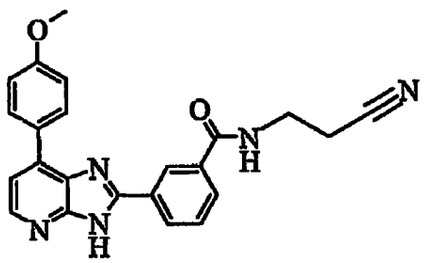
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico

(0.100 g, 0.289 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 68(b)), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y N-(2-aminoetil)pirrolidina (0.040 g, 0.348 mmol), produciendo 0.016 g (11 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 10.40 (s, 1 H), 8.96 - 9.06 (m, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.26 - 8.33 (m, 3 H), 8.04 (d, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.53 - 3.69 (m, 2 H), 2.92 - 3.07 (m, 2 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H).
MS (APPI) *m/z* 442 (M+1)

Ejemplo 73

Clorhidrato de *N*-(2-cianoetil)-3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzamida

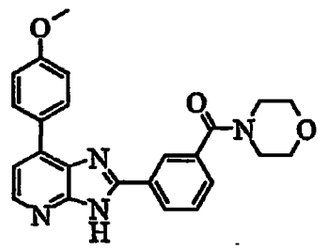


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.100 g, 0.289 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 68(b)), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y 3-aminopropionitrilo (0.024 g, 0.348 mmol), produciendo 0.049 g (39 %) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 9.05 (t, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.39 - 8.53 (m, 2 H), 8.25 - 8.35 (m, 2 H), 8.02 (d, 1 H), 7.72 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 3.84 - 3.91 (m, 3 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H), 2.83 (t, 2 H); MS (APPI) *m/z* 398 (M+1).

Ejemplo 74

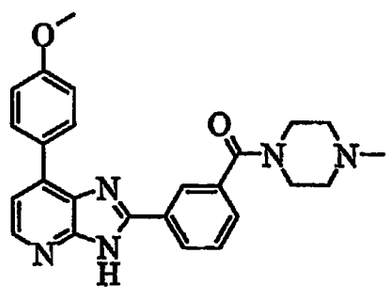
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.100 g, 0.289 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 68(b)), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y morfolina (0.030 g, 0.348 mmol), produciendo 0.014 g (11 %) del compuesto del título.
MS (APPI) *m/z* 415 (M+1)); TR (HPLC) 8.348 min.

Ejemplo 75

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

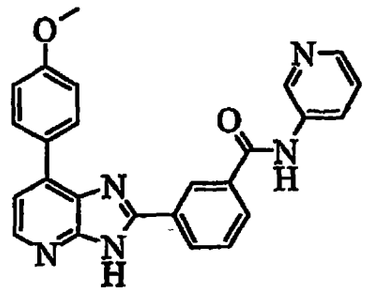


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.100 g, 0.289 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 68(b)), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y 1-metilpiperazina (0.035 g, 0.348 mmol), produciendo 0.012 g (8%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.23 (s, 1 H), 8.40 - 8.49 (m, 3 H), 8.27 (d, *J* = 7.78 Hz, 2 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 7.61 (d, *J* = 5.27 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 3.87 (s, 3 H), 3.00 - 3.66 (m, 58 H), 2.79 (d, *J* = 2.26 Hz, 3 H),
MS (APPI) *m/z* 428 (M+1).

Ejemplo 76

Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-piridin-3-ilbenzamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E utilizando ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-*3H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico (0.100 g, 0.289 mmol, obtenido a partir del Ejemplo 68(b)), TSTU (0.105 g, 0.348 mmol), trietilamina (0.088 g, 0.87 mmol) y 3-aminopiridina (0.033 g, 0.348 mmol), produciendo 0.019 g (13%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm; 11.50 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.82 (d, 2 H), 8.66 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.27 (t, 3 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 3.80 - 3.98 (m, 3 H); MS (APPI) *m/z* 422 (M+1).

Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una

composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o sal de solvato del mismo, para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como una tableta, para inyección parenteral como una solución o suspensión estéril. En general las anteriores composiciones pueden prepararse en una forma convencional utilizando vehículos o diluyentes farmacéuticamente. Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de un mamífero, incluyendo al hombre, son aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg de peso corporal en una administración peroral y aproximadamente 0.001 a 250 mg/kg de peso corporal en una administración parenteral. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varía dentro de un amplio rango y dependerá de diversos factores tales como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico.

Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o sal de solvato del mismo, puede utilizarse por sí solo pero usualmente se administrará en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato (ingrediente activo) de fórmula I está en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender desde 0.05 hasta 99 %p (por ciento en peso), por ejemplo desde 0.10 hasta 50 %p, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en el total de la composición.

Un excipiente, diluyente o vehículo incluye agua, polietilen glicol acuoso, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, un azúcar (tal como

lactosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o manteca de cacao.

Una composición de la invención puede estar en forma de tableta o inyectable. La tableta puede comprender adicionalmente un desintegrante y/o estar recubierta (por ejemplo con un recubrimiento entérico o recubierta con un agente de recubrimiento tal como hidroxipropil metilcelulosa).

La invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención el cual comprende mezclar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o sal de solvato del mismo, tal como se ha definido anteriormente, con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo de una composición farmacéutica de la invención es una solución inyectable que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o sal de solvato del mismo, tal como ha sido definido anteriormente, y agua estéril, y, si es necesario, cualquiera de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para llevar el pH de la composición final hasta aproximadamente pH 5, y opcionalmene un surfactante para ayudar a la disolución.

Uso medico

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son apropiados para la inhibición de la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3). De acuerdo con lo anterior, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de glicógeno sintasa

quinasa-3, esto es los compuestos pueden utilizarse para producir un efecto inhibidor de GSK3 en mamíferos, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento.

La GSK3 se expresa altamente en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean apropiados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 en el sistema nervioso central y periférico. En particular, se espera que los compuestos de la invención sean adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con especialmente, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal Tipo Parkinson, demencia Parkinson complejo de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística.

Otras condiciones se seleccionana del grupo que consiste de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello y medicación anticonceptiva.

Condiciones adicionales se seleccionan del grupo que consiste de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia

Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes.

Una realización de la invención se relaciona con la prevención y/o tratamiento de demencia y enfermedad de Alzheimer.

Otra realización de la invención se relaciona con la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los huesos.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del hospedero tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad que está siendo tratada.

La presente invención se relaciona también con el uso de un compuesto de fórmula I tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "prevención" a menos de que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" pueden interpretarse concordantemente.

La invención también proporciona un método de tratamiento y/o prevención de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 que comprende la administración a un mamífero, incluyendo al hombre en necesidad de tal tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, tal como se definió anteriormente.

Uso no médico

Adicionalmente a su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad relacionada con GSK3 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Farmacología

Determinación de la competencia de ATP en Ensayo de Centelleo por Proximidad de GSK3β.

Ensayo de Centelleo por Proximidad de GSK3β.

Los experimentos de competencia se llevaron a cabo por duplicado con 10 concentraciones diferentes de los inhibidores en placas de microtítulo de fondo claro (Wallac, Finland). Se adicionó un sustrato de péptido biotincionado, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO_3H_2)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), a una concentración final de 1 μM en una solución amortiguadora de ensayo que contiene GSK3β recombinante humana 1 mU (Dundee University, UK), ácido morfolinpropansulfónico 12 mM (MOPS), pH 7.0, EDTA 0.3 mM, β-mercaptoretanol 0.01%, Brij 35 0.004 % (un detergente natural), glicerol 0.5% y BSA 0.5 μg/25 μl. La reacción se inició mediante la adición de 0.04 μCi [γ-^{33}P]ATP (Amersham, UK) y ATP no marcado en una concentración final de 1 μM y un volumen de ensayo de 25 μl. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, se terminó cada

reacción mediante la adición de 25 µl de solución de detención que contiene EDTA 5 mM, ATP 50 µM, Triton X-100 0.1 % y 0.25 mg de perlas de Ensayo de Centelleo por Proximidad (SPA) recubiertas de estreptavidina (Amersham, UK). Después de 6 horas se determinó la radioactividad en un contador de centelleo líquido (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Las curvas de inhibición se analizaron mediante regresión no lineal utilizando GraphPad Prism, USA. El valor de K_m de ATP para GSK3β, utilizado para calcular las constantes de inhibición (K_i) de los diversos compuestos, fue 20 µM.

Se han utilizado las siguientes abreviaturas:

MOPS	ácido morfolinpropansulfónico
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
BSA	Albúmina de Suero Bovino
ATP	Adenosin Trifosfato
SPA	Ensayo de Centelleo por Proximidad
GSK3	Glicógeno sintasa quinasa 3

Resultados

Los valores típicos de K_i para los compuestos de la presente invención están en el rango de aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 10,000 nM. Otros valores para K_i están en el rango de aproximadamente 0.001 hasta aproximadamente 1000 nM. Valores adicionales para K_i están en el rango de aproximadamente 0.001 nM hasta aproximadamente 300 nM.

[illegible]

[illegible]

[illegible]

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6} haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o halalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o CN;

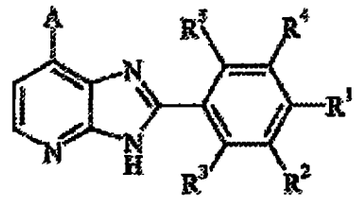
R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c, $C(O)NR^bR^c$ o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

2. Un compuesto de la formula I:



I

en donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, halalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^1 o $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^j y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido por al menos un OR^a o NR^bR^c;

R^a es hidrógeno, alquilo$_{1-3}$ o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o halalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a , halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde

R^1 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i o $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, está opcionalmente sustituido por al menos un OR^a o NR^bR^c;

R^a es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o hal alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o halo alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

R^m es alquiloC$_{1-3}$, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde

R^1 es hidrógeno, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h o SO_2R^i;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, alquiloC$_{1-3}$, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h y SO_2R^i;

R^3 y R^5 son hidrógeno;

A es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC$_{1-6}$, halo, o $C(O)NR^bR^c$, dicho alquiloC$_{1-6}$ opcionalmente sustituido por al menos un OR^a o NR^bR^c;

R^a es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-6}$, está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e forman, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde

R^1 es $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$ o $CH_2NR^bR^c$;

R^2, R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno;

A es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, halo, OR^k o $C(O)NR^bR^c$, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un NR^bR^c;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más NR^dR^e o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^d y R^e forman, junto con el átomo al cual están unidos, un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, CO_2H, NO_2, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, CN, NO_2, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o CN;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

n es 0 a 2;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, CO_2H, NO_2, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, y SO_2R^i;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k o $C(O)NR^bR^c$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} es opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a o $NR^bC(O)R^c$;

R^m es alquiloC_{1-3}, opcionalmente sustituido con al menos un halo, CN, OR^a, NR^bR^c o $C(O)NR^bR^c$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, CO_2H, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 son hidrógeno;

A es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

Y se selecciona de Z, alquiloC_{1-6}, CH_2OR^d, y CH_2Z;

Z es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más CN, alquiloC_{1-6} o $C(O)NR^bR^c$;

R^a se selecciona de hidrógeno y alquiloC_{1-3}, en dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo y alquiloC_{1-6} en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e son, alquiloC_{1-6}; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O;

R^l es alquiloC_{1-3};

R^k es alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con al menos un CN, OR^a o $NR^bC(O)R^c$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde A es fenilo o piridilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^3 y R^5 es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde A es heteroarilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde A es piridilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde A es arilo, opcionalmente sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, haloalquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k, $C(O)NR^bR^c$ o $S(O)_nR^m$, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho arilo es fenilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o reivindicación 14, en donde A está sustituido con uno o más CN, CO_2H, alquiloC_{1-6}, halo, $C(O)R^a$, OR^k o $C(O)NR^bR^c$, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido por al menos un CN, OR^a o NR^bR^c;

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde A está sustituido con OR^k, alquiloC_{1-6}, halo o $C(O)NR^bR^c$.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde A está sustituido con OR^k y R^k es alquiloC_{1-6}.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^k es metilo.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde

R^1 y R^2 son hidrógeno;

R^4 es $C(O)NR^bR^c$;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroarilo y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^a es alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}; y

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde

R^1 y R^4 son hidrógeno;
R^2 es SO_2R^i; y

R^1 es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^l es metilo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde

R^2 y R^4 son hidrógeno;

A está sustituido con uno o más halo, OR^k o $C(O)NR^bR^c$ y en donde R^k es alquiloC$_{1-6}$; y

R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC$_{1-3}$ o halo alquiloC$_{1-3}$, dicho alquiloC$_{1-3}$ o halo alquiloC$_{1-3}$ además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde A está sustituido con OR^k o $C(O)NR^bR^c$

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R^k es alquiloC$_{1-6}$.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^k es metilo.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más CN, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OR^a, NR^dR^e, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, en donde

R^1 se selecciona de halógeno, CO_2H, $C(O)NR^bR^c$ y $CH_2NR^bR^c$.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde

R^1 es $C(O)NR^bR^c$ o $CH_2NR^bR^c$; y

R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con

uno o más halo o alquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2- {4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(3-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(4-clorofenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]-*N*-(2-morfolin-4-iletil)benzamida;
Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-piridin-3-il-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 7-(2,4-dimetiioxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilometil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazo[4,5-*b*]piridina;

N-(2-cianoetil)-3- {2-[(4-metilpiperazin-1 -il)carbonil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;

7-{3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)propan-1-ol;

7-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

N-{3-[3-(2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]propil}acetamida;

4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]butanonitrilo;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi]acetonitrilo;

7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-piperidin-1-iletil)benzamida;

7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

1-{4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

2-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-(4-{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 1-{4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoil}pirrolidin-3-ol;

Clorhidrato de 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-isopropoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5- b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-etoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-bjpiridina;

Clorhidrato de 7-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(2-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-bjpiridina;

Clorhidrato N-(3-metoxipropil)-4-(7-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzamida;

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-7-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-bjpiridina;

Clorhidrato de 2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7-piridin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

214

Clorhidrato de 4-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzamida;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-etoxifenil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de (4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}fenil)metanol;

Clorhidrato de N-metil-4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;

Clorhidrato de 2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;

Clorhidrato de (4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}fenil)acetonitrilo;

Clorhidrato del ácido 4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzóico;

Ácido 4,4'-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-2,7-diil)dibenzóico;

Clorhidrato de 7-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5- b]piridina;

Clorhidrato de 1-(4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}fenil)etanona;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-[3-(metilsulfonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-(4-metoxifenil)-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

214

7-(4-metoxifenil)-2-(1H-pirrol-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
7-(4-metoxifenil)-2-piridazin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
5-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-carbonitrilo;
7-(4-metoxifenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
7-(4-metoxifenil)-2-(1-metilciclopropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
2-(2-furilmetil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
2-(butoximetil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
2-(metoximetil)-7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metoxipropil)benzamida;
Clorhidrato de 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-(3-metoxipropil)benzamida;
Clorhidrato de 4-{2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}benzamida;
Clorhidrato de N-(2-metoxietil)-3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzamida;
Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)benzamida;
Clorhidrato de N-(2-cianoetil)-3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzamida;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
Clorhidrato de 7-(4-metoxifenil)-2-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina; y
Clorhidrato de 3-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-3-ilbenzamida;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

31. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en asociación con excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

32. Un compuesto como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 para uso en terapia.

33. Uso de un compuesto de acuerdo con reivindicaciones una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

34. Uso de acuerdo con una la reivindicación 33, en donde la enfermedad es Enfermedad de Alzheimer.

35. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello y medicación contraceptiva.

36. Uso de un compuesto de acuerdo con reivindicaciones una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en la fabricación de un medicamento para la

prevención y/o tratamiento de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes.

37. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los huesos.

38. Un método para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la enfermedad es Enfermedad de Alzheimer.

40. Un método para la prevención y/o tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos,

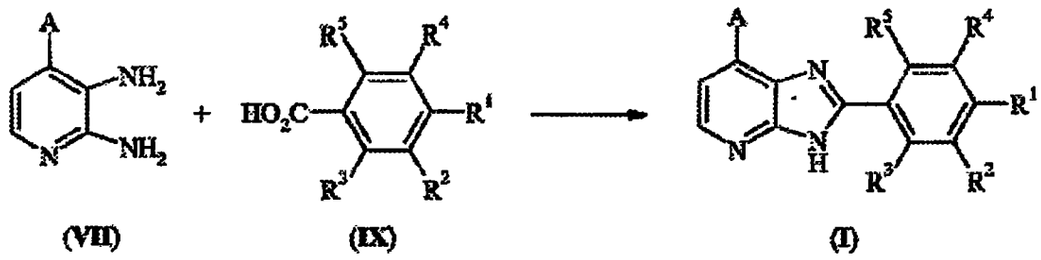
pérdida del cabello y medicación contraceptiva, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I** como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

41. Un método para la prevención y/o tratamiento de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I** como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

42. Un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los huesos, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I** como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

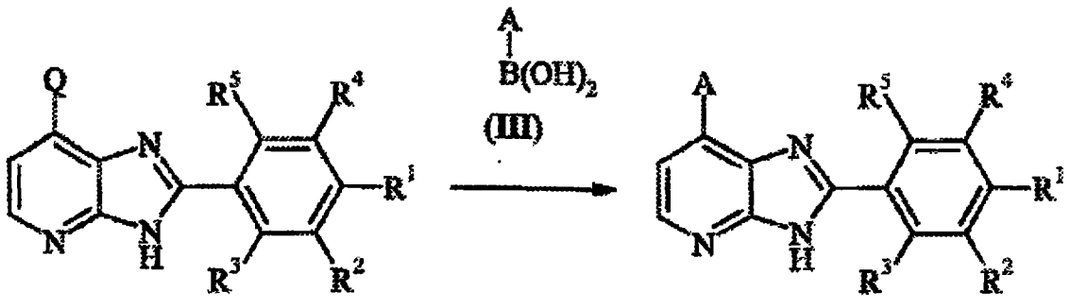
43. Un proceso para preparar un compuesto de formula **I**, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^b, R^c y A son, a menos que se especifique de otra forma, como se definieron en reivindicación 1, que comprende:

(i) La condensación de una diamina **VII** y un ácido carboxílico del tipo **IX** para dar un producto del tipo **I**;



(VII) (IX) (I)

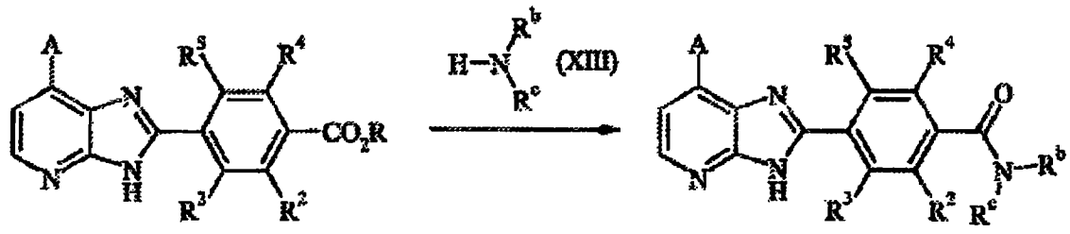
(ii) El acoplamiento cruzado de un compuesto de formula **XI** (Q=Cl) o **XVI** (Q=I) con una especie arilo adecuada **III** para dar un compuesto de formula **I**;



(XI): Q = Cl
(XVI): Q = I

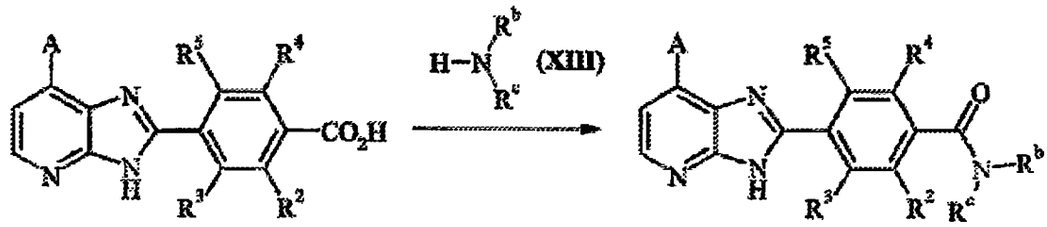
(I)

(iii) la transformación de un éster **XVII** en un compuesto del tipo **Ia** (**I**, en donde A $C(O)NR^bR^c$ y R es alquilo) mediante (a) primero, el calentamiento puro con una amina **XIII** a una temperatura en el rango de +180 °C a +220 °C, y (b) segundo, después de enfriamiento, agregar un catalizador adecuado y la reacción continua a una temperatura en el rango de 0 °C a +20 °C.



(XVII) (Ia)

(iv) La formación de una amida del tipo **Ia** realizada mediante la reacción de un ácido carboxílico del tipo **XVIII** con una amina del tipo **XIII**;



(XVIII) (Ia)

o

(v) La transformación de un compuesto del tipo **Ia** en un compuesto del tipo **Ib** (**I**, en donde A es $C(O)NR^bR^c$) mediante reducción;



(Ia) (Ib)

44. Un compuesto seleccionado de:

2-(benciloxi)-4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridina;
4-(4-metoxifenil)-3-nitropiridin-2-amina;
4-(4-metoxifenil)piridin-2,3-diamina;
2-(benciloxi)-4-(3-metoxifenil)-3-nitropiridina;
4-(3-metoxifenil)piridin-2,3-diamina;
4-[7-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo;
4-[7-(3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo;
7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
7-cloro-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
7-(4-metoxifenil)-2-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

4-(7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)benzamida;
4-[7-(4-cianofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoato de metilo;
7-(4-metoxifenil)-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina;
4-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]piridin-2,3-diamina;
4-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-2,3-diamina;
4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzoato de metilo;
Ácido 4-{7-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzóico;
4-(7-yodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
4-(7-yodo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-(7-(3-{[(2-cianoetil)amino]carbonil}fenil)-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;
N-(2-cianoetil)-3-(2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-6]piridin-7-il)benzamina;
4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-(7-[3-(benciloxi)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imdazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;
7-[3-(benciloxi)fenil]-2-{4-[(metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}3*H*-imidazo[4,5-*b*]]piridina;
3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenol;
4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;
Ácido 4-(7-[3-(3-hidroxipropil)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;

3-[3-(2-{4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenil]propan-1-ol;

N-{3-[3-(2-{4-[4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propil}acetamida;

4-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]butanonitrilo;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]propan-1-ol;

3-[3-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi]acetonitrilo;

6-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotinato de metilo;

Ácido 4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico;

4-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo;

Ácido 5-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]nicotínico;

Ácido 4-(7-yodo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzóico;

7-yodo-2-[4-(3-metoxipropil-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

7-cloro-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

4-{2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il}benzoato de metilo;

3-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzoato de metilo;

Ácido 3-[7-(4-metoxifenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]benzóico;

7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

3-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo;

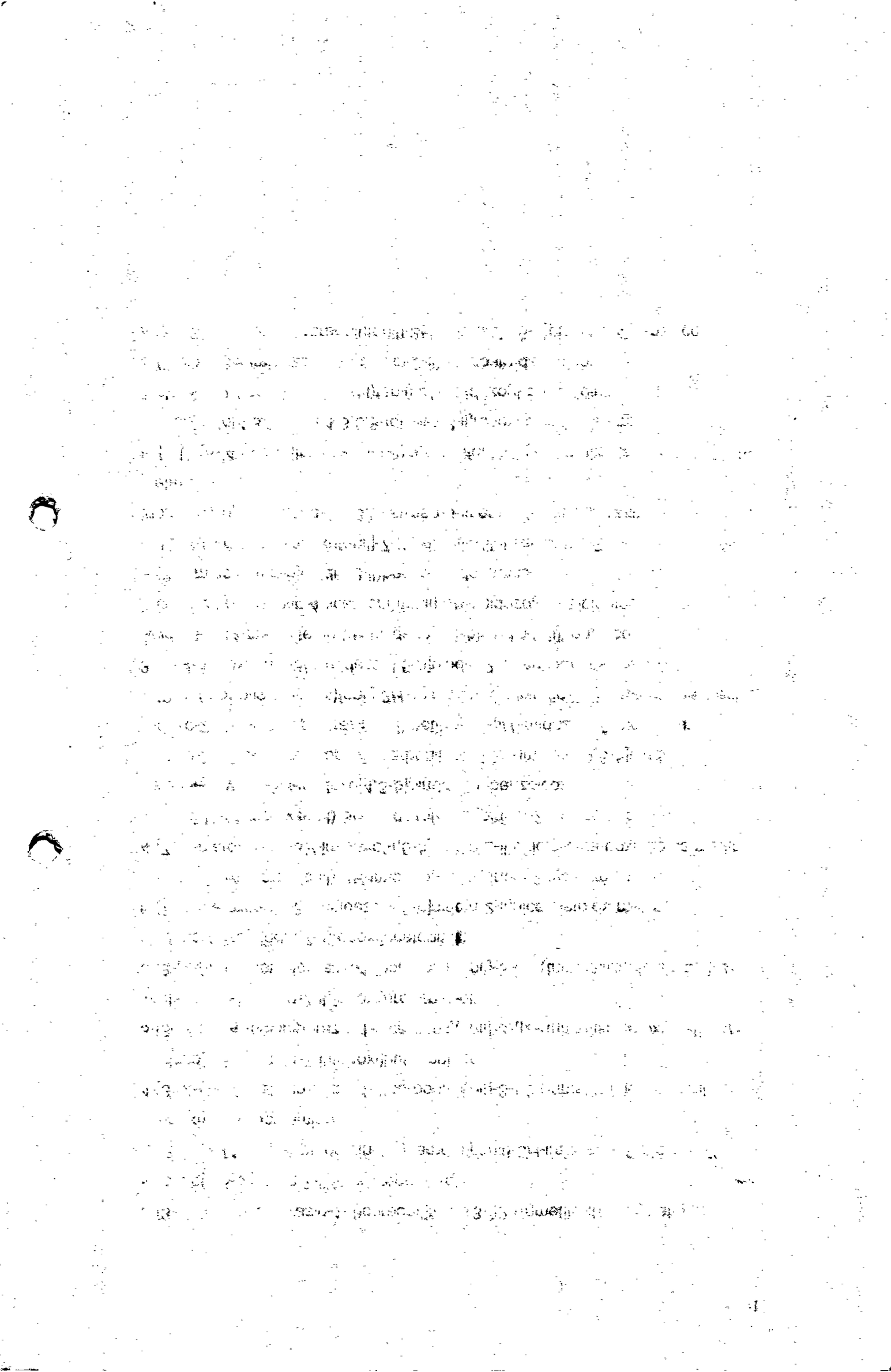
[4-[2-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-8-il]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

N-[3-[3-[8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonilfenil]-7-(2-trimetilsililetoximetil)-5,7,9-triazabiciclo[4.3.0]nona-1,3,5,8-tetraen-8-il]fenoxi]propil]acetamida;

7-cloro-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

3-(7-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)benzoato de metilo; y

Ácido 3-{7-[4-(aminocarbonil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}benzóico.



224

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-030383- -00000-0000

Fecha 2008-03-27 16:31:53 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEsYII Eje 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 225

io
IA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] ✓ MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1 ✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1 ✓
- Descripción de la invención [x] 32 ✓
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2 ✓

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 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 un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Nova Cortes

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

225

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 30383
	Solicitud internacional	PCT/SE2006/001114
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5947

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 MAY 2008
adpa11