



MD/EP 3288940 T2 2021.08.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3288940 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
C07D 471/14 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

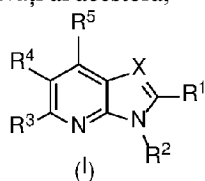
(21) Numărul de depozit: e 2018 0234 (22) Data de depozit: 2016.04.28 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16723204.0, 2016.04.28 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3288940, 2018.03.07 (31) Numărul cererii prioritare: 201562154313 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.04.29 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 08/2021, 2021.08.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 08/2021, 2021.02.24 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2018, 2018.04.30
(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (72) Inventatori: BERRY Cynthia G.B., US; CHEN Gang, US; JOURDAN Fabrice Loic, ES; LEBOLD Terry Patrick, US; LIN David Wei, US; PENA PINON Miguel Angel, ES; RAVULA Suchitra, US; SAVALL Bradley M., US; SWANSON Devin M., US; WU Dongpei, US; ZHANG Wei, US; AMERIKS Michael K., US (73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Azabenzimidazoli și utilizarea lor ca modulatori ai receptorului AMPA

(57) Rezumat:

1

Sunt furnizați aici compuși cu Formula (I), și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi, sau solvați ai acestora,



2

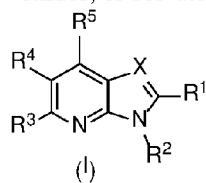
Sunt de asemenea furnizate aici compoziții farmaceutice care cuprind compuși cu Formula (I) și metode de utilizare a compușilor cu Formula (I).

Revendicări: 15

MD/EP 3288940 T2 2021.08.31

(54) Azabenzimidazoles and their use as AMPA receptor modulators**(57) Abstract:**

1
 Provided herein are compounds of
 Formula (I), and pharmaceutically acceptable
 salts, N-oxides, or solvates thereof,



2
 Also provided herein are
 pharmaceutical compositions comprising
 compounds of Formula (I) and methods of
 using compounds of Formula (I).

Claims: 15

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniul invenției**

- 5 Prezența invenție se referă la compuși care au proprietăți de modulare a receptorului AMPA, compoziții farmaceutice care cuprind acești compuși, procedee chimice pentru prepararea acestor compuși și utilizarea lor în tratamentul bolilor asociate cu activitatea receptorului AMPA la animale, în special oameni.

Bazele invenției

- 10 Glutamatul este neurotransmițătorul excitator primar în creierul mamiferelor. Semnalizarea glutamatergică participă la o gamă largă de funcții neuronale, incluzând învățarea și memoria, potențarea pe termen lung și plasticitatea sinaptică.

- Receptorii glutamatului pot fi împărțiți în două familii. Receptorii de glutamat ionotropi formează canale ionice care activează asupra agonistului de legare, deschizând un por prin membrana plasmatică prin care pot curge cationii. Receptorii de glutamat metabotropici sunt receptori cuplați cu proteina G, care activează cascade de transducție a semnalului intracelular. Receptorii de glutamat ionotropi pot fi subdivizați în continuare în patru sub-familii, pe baza omologiei secvenței și selectivității pentru agoniști exogeni. Aceste sub-familii sunt receptori ai AMPA (acid α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-izoxazol-propionic), NMDA (*N*-metil-D-aspartat), kainat, și delta.

- Subtipul AMPA al receptorilor de glutamat sunt canale ionice înconjurate de glutamat, exprimate în primul rând pe membranele postsinaptice ale sinapselor excitatorii din sistemul nervos central. Receptorii AMPA se assemblează ca tetrameri de subunități. Mamiferele exprimă patru subunități de receptor AMPA, denumite GluA1-GluA4. Fiecare subunitate GluA poate fi exprimată în mai multe variante de îmbinare; cele mai proeminente două variante de îmbinare se numesc *flop* și *flip*. Subunitățile GluA formează liber homo- și hetero-tetrameri funcționali. Majoritatea ARN-urilor care codifică subunitățile GluA2 sunt editate post-transcripțional, modificând o glutamină codificată genetic la arginină. Această editare a ARN face ca receptorii AMPA să se formeze preferențial cu două unități GluA2 și, de asemenea, împiedică pătrunderea calciului prin receptorul activat.

- În mediul lor nativ, tetramerii GluA care formează pori se asociază direct sau indirect cu numeroase proteine auxiliare care modifică traficul, localizarea, caracteristicile de împrejmuire și farmacologia receptorului AMPA (AMPA). Aceste subunități auxiliare includ proteine citoscheletale și de ancorare, alte proteine de semnalizare și mai multe proteine intracelulare și transmembranare cu funcție necunoscută. Larga varietate a proteinelor care pot participa în complexii receptorului AMPA crește foarte mult capacitatea unui neuron de a regla caracteristicile de răspuns ale sinapselor sale.

- Proteinele de reglare a receptorilor AMPA transmembranari (TARP) sunt o familie de proteine destul de recent descoperită, care s-a dovedit a se asocia cu modularea activității receptorilor AMPA transmembranari. (Gill și Brecht, *Neuropsychopharmacology* 36(1): 362-363 (2011)). Câteva TARP prezintă exprimare regiospecifică în creier, conducând la diferențierea fiziologică a activității receptorului AMPA. De exemplu, receptorii TARP γ 2-dependenți sunt în primul rând localizați în cerebel și cortexul cerebral în timp ce receptorii TARP γ 8-dependenți sunt localizați în primul rând în hipocamp.

- Receptorii AMPA mediază cea mai mare parte a neurotransmisiei rapide între golurile sinaptice. Astfel, inhibarea sau modularea negativă a receptorilor AMPA este o strategie atractivă pentru intervenție terapeutică în tulburările SNC caracterizate prin activitate neuronală excesivă. Cu toate acestea, deoarece activitatea receptorilor AMPA este atât de omniprezentă în SNC, antagonismul general afectează majoritatea zonelor SNC, rezultând efecte nedorite, cum ar fi ataxie, sedare și/sau amețeli, care sunt împărțite de toți antagoniștii cunoscuți ai receptorilor AMPA generali.

- Epilepsia afectează peste 50 milioane de oameni la nivel mondial, 30-40% dintre pacienții tratați fiind rezistenți la farmacoterapiile actuale și doar aproximativ 8% dintre pacienții tratați fiind menținuți fără convulsii. Epilepsia este adesea definită atunci când o persoană are două sau mai multe crize epileptice neprovocate. Liga Internațională Împotriva Epilepsiei (ILAE) definește o criză epileptică ca „o apariție tranzitorie de semne și/sau simptome datorate activității neuronale excesive anormale sau sincrone în creier”. Convulsiile se crede că au o serie de cauzalități care stau la bază, care se adaugă la dificultățile în tratarea epilepsiei. Convulsiile au fost împărțite în funcție de prezentarea lor clinică, incluzând convulsii generalizate (absență, atonice, tonic-clonice (grand mal), și mioclonice), convulsii cu debut parțial simple și complexe, convulsii gelastice,

convulsii dacractice, și status epileptic. Terapiile curente ținesc o varietate de mecanisme incluzând agonism al receptorului GABA (acid γ - aminobutiric), blocați ai canalelor de calciu de tip T, modulatori ai canalului de sodiu, modularea proteinei veziculei sinaptice SV2A, și inhibarea transaminazei GABA. Mai recent, antagoniștii receptorului AMPA au fost investigați de asemenea

5 pentru tratamentul convulsiilor.

Antagoniștii receptorilor AMPA sunt agenți anticonvulsivanți cunoscuți. De obicei, antagoniștii receptorilor AMPA au ferestre de dozare terapeutică foarte înguste; dozele necesare pentru obținerea activității anticonvulsivante sunt apropiate sau se suprapun cu doze la care se observă efecte nedorite. (Michael A. Rogawski "Revisiting AMPA Receptors as an AntiEpileptic Drug Target" *Epilepsy Currents* 11.2 (2011).) Totuși, anumiți agenți anticonvulsivanți cum ar fi Talampanel ((8R)-7-Acetil-5-(4-aminofenil)-8,9-dihidro-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5--h][2,3]benzodiazepină), selurampanel (BGG492) (N-[7-izopropil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-qui-nazolin-3-il]metansulfonamidă), și perampanel (5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-onă) sunt antagoniști ai receptorului AMPA generali (nedependenți

15 TARP/neselectivi). Totuși, un astfel de antagonism general afectează majoritatea zonelor SNC, conducând la efecte nedorite.

Se știe că glutamatul ca neurotransmițător al excitației induce neurotoxicitatea prin, de exemplu, excitația anormală a nervilor centrali. Neurotoxicitatea este o schimbare structurală sau funcțională adversă a sistemului nervos și poate lua forma unor modificări biochimice subtile sau

20 grosiere, degenerare axonală, tăiere sau ramificare dendritică, pierdere sau rearanjare a sinapselor sau moarte celulară. Numeroase boli nervoase implică o componentă neurotoxică, care include și nu se limitează la ischemie cerebrală, leziune la cap, leziune a măduvei spinării, boală Alzheimer, boală Parkinson, scleroză laterală amiotrofică (ALS), coree Huntington, tulburare nervoasă în SIDA, epilepsie, tulburare mentală, tulburare de mobilitate, durere, spasticitate, tulburări nervoase

25 cauzate de toxine din alimente, diferite boli neurodegenerative, diferite boli mentale, dureri cronice, migrenă, dureri în cancer și neuropatie diabetică.

Substanțele care prezintă o acțiune antagonistă asupra receptorilor neurotransmițătorilor excitatori sunt potențial utile pentru tratamentul afecțiunilor menționate mai sus. De exemplu, WO2000001376 sugerează că inhibitorii interacțiunii glutamatului cu complexul receptorului

30 AMPA și/sau kainat ar putea fi utili în tratarea tulburărilor de demielinizare cum ar fi encefalită, encefalomieliță diseminată acută, polineuropatie demielinizantă acută (sindrom Guillain Barre), polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, scleroză multiplă, boală Marchifava-Bignami, mielinoliză pontină centrală, sindrom Devic, boala Balo, mielopatie HIV sau HTLV, leucoencefalopatie multifocală progresivă, o tulburare demielinizantă secundară; de exemplu,

35 lupus eritematos al SNC, poliarterită nodoasă, sindrom Sjogren, sarcoidoză, și vasculită cerebrală izolată.

Hipocampus leagă sistemul limbic de cortexul frontal, legând astfel emoția de cogniție (Small et al, *Nat. Rev. Neurosci.* 12:585-601,2011). O meta-analiză a studiilor de neuropatologie post-mortem sugerează că volumul hipocampusului este redus la pacienții cu tulburări de dispoziție

40 (Harrison, *Brain* 125:1428-1449, 2002). Neuronii hipocampici sunt deosebit de sensibili la atrofia legată de stres. Stările patologice caracterizate de activitate excesivă în cadrul hipocampusului pot fi îmbunătățite printr-o intervenție terapeutică care reduce selectiv excitabilitatea hipocampusului. Modularea excitabilității neuronale în hipocampus poate oferi un beneficiu terapeutic în tulburări de dispoziție.

45 Activitatea excesivă în hipocampus a fost observată ca răspuns la stimuli încărcăți emoțional la pacienții bipolari, în comparație cu controalele (revizuit de Chen et al., *Bipolar Disord.*, 13:1-15, 2011). Tratamentul cronic cu stabilizatori de dispoziție cum ar fi litium sau valproat a redus expresia la suprafață a receptorului AMPA în hipocampus (Du et al., *J Neurosci* 28: 68-79, 2008). Antidepresivele triciclice pot viza mania la pacienții bipolari (Nolen și Bloemkolk, *Neuropsychobiology*, 42 Suppl 1: 11-7, 2000); aceste tratamente pot crește expresia la suprafață a receptorului AMPA în hipocampus (Du et al., *J Neurosci* 24: 6578-6589, 2004.)

50 În Teoria neuropsihologică a anxietății a lui Gray (2003), septul și hipocampusul formează un sistem de 'inhibare comportamentală' activat în timpul situațiilor conflictuale care provoacă anxietate. Un corolar al acestei teorii este că medicamentele anxiolitice acționează prin suprimarea acestui

55 'sistem de inhibare comportamentală'. Într-adevăr, micro-perfuzia intrahipocampală a agoniştilor GABA_A este suficientă pentru a reproduce efectele lor anxiolitice (Engin și Treit, *Behav Pharmacol* 18:365-374, 2007). Anxioliticele tradiționale cu o varietate de mecanisme de acțiune, incluzând antagoniști ai receptorului GABA_A, antagoniști ai receptorului 5-HT_{1A}, și SSRI, suprimă

60 ritmul theta stimulat de trunchiul cerebral în hipocampus (McNaughton et al., *Behav Pharmacol* 18: 329-346, 2007). Injectarea directă a inhibitorilor excitabilității neuronale în hipocampusul de rozător s-a dovedit că reduce ritmul theta hipocampal, și produce un fenotip anxiolitic.

Administrarea intrahipocampală a ZD7288, un inhibitor al canalului HCN, a încetinit ritmul theta stimulat de trunchiul cerebral în șobolani anesteziați și de asemenea a crescut durata de timp pe care șobolanii au petrecut-o în brațele deschise ale unui labirint plus ridicat (Yeung et al., Hippocampus 23:278-286, 2013). Administrarea intrahipocampală a fenitoiniei, un inhibitor al canalului de sodiu cu înconjurat de tensiune și un anticonvulsiv, a prezentat efecte similare asupra frecvenței ritmului theta stimulat în trunchiul cerebral la șobolanul anesteziat și a fost anxiolitică la șobolanul conștient (Yeung et al., Neurofarmacology 62: 155-160, 2012).

Hiperactivitatea hipocampului a fost observată la pacienții care suferă de schizofrenie (Heckers și Konradi, Curr Top Behav Neurosci. 4:529-553, 2010). Gradul de hiperactivitate a fost corelat pozitiv cu severitatea simptomelor (Tregellas et al., Am J Psychiatry 171: 549-556, 2014). Hipermetabolismul în hipocamp (în special regiunea CA1) se corelează cu progresia bolii la persoanele cu risc și cu severitatea bolii la pacienții diagnosticați cu schizofrenie (Schobel et al., Arch Gen Psych, 66:938-946, 2009). Această supraactivitate, combinată cu sensibilitatea neuronilor hipocampici la afectarea excitotoxică, poate duce la scăderea observată a volumului hipocampului la pacienții cu schizofrenie. Neuroprotecția în stadiile precoce și prodromale poate preveni deteriorarea progresivă (Kaur și Cadenhead, Curr Top Behav Neurosci, 2010).

Având în vedere importanța clinică a receptorilor AMPA, identificarea compușilor care modulează funcția receptorului AMPA reprezintă o cale atractivă în dezvoltarea de noi agenți terapeutici. Astfel de compuși sunt furnizați în acest document.

WO 2011/156245 se referă la derivați 5-substituiți de 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-onă care sunt modulatori alosterici pozitivi ai receptorului mGluR2, și care sunt menționați ca fiind utili în tratamentul sau prevenirea tulburărilor neurologice și psihiatrice asociate cu disfuncția glutamatului și în boli în care este implicat receptorul mGluR2.

WO 2007/135529 se referă la compuși ai unei formule definite în acesta, și la săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor menționați.

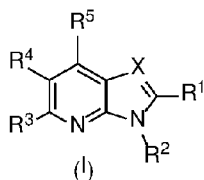
WO 2010/005528 se referă la compuși și săruri acceptabile farmaceutic ale unei formule definite în acesta, care sunt menționați ca fiind utili în prevenirea și/sau tratamentul tulburării neurologice și psihiatrice.

Macor J E et al., "The discovery of a novel and potent benzodiazepine receptor pharmacophore", Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 5, nr. 20, 19 Octombrie 1995, pag. 2397-2402 se referă la 1-(Indol-5-il)pirido[2,3-b]imidazoli și 1-(indol-5-il)benzimidazoli despre care se spune că s-au dovedit a fi tipare noi, unice, pentru afinitatea puternică a receptorilor benzodiazepinici.

Rezumatul invenției

În acest document sunt furnizați compuși care sunt modulatori ai receptorului AMPA. Într-un alt aspect, în acest document sunt furnizați compuși care modulează anumiți receptori AMPA dependenți de TARP. Compușii descriși în acest document sunt adecvați pentru tratamentul afecțiunilor care implică activitatea receptorului AMPA, și pentru tratamentul afecțiunilor care implică modularea selectivă a activității receptorului AMPA dependent de TARP, permițând astfel tratamentul unor afecțiuni cum ar fi, printre altele, neurotransmisia anormală între golurile sinaptice, activitatea neuronală excesivă, activitatea neuronală excesivă sau sincronă anormală în creier, neurotoxicitatea (de exemplu, modificări structurale sau funcționale adverse ale sistemului nervos, modificări biochimice subtile sau grosiere, degenerare axonală, tăiere sau ramificare dendritică, pierdere sau rearanjare a sinapselor sau moarte celulară), excitabilitatea neuronală în hipocamp, excitotoxicitatea neuronală și hiperactivitatea hipocampală.

Invenția este direcționată spre realizările generale și cele preferate definite, de către revendicările independente și respectiv dependente, anexate în prezentul document. Un aspect al acestei invenții se referă la compuși cu Formula (I):

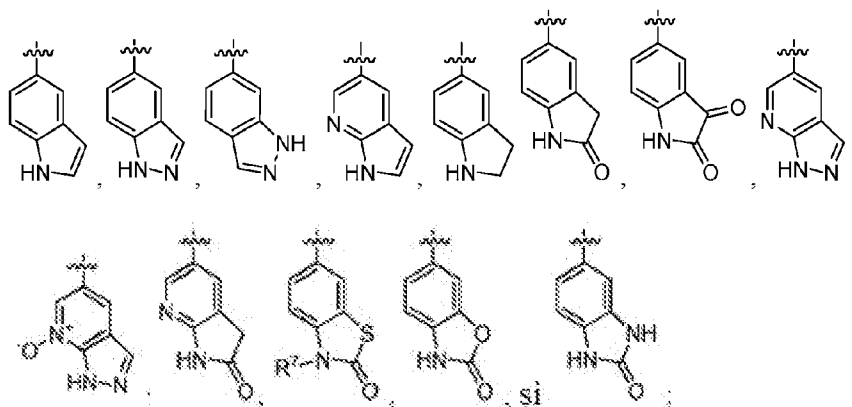


în care

X este N sau CR⁶;

- R^1 este un membru selectat din grupul constând din: H, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -alcoxi C_{1-5} , $-(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}OH$, $-(CH_2)_{1-2}O$ -alchil C_{1-5} , $-CH(CH_3)OCH_3$, $-C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)H$, $-NH$ -alchil C_{1-5} , $-N(alchilC_{1-5})_2$, $-C(=O)N(H)alchilC_{1-5}$, $-C(=O)N(alchilC_{1-5})_2$, -cicloalchil C_{3-8} , $-(CH_2)$ -cicloalchil C_{3-8} , $-CH(CH_3)$ -cicloalchil C_{3-8} , $-NH$ -cicloalchil C_{3-8} , $-C(=O)NH$ -ciclopropil, $-C(=O)-NH$ -fenil, $-C(=O)$ -azetidinil, $-C(=O)$ -pirolidinil, azetidinil, fenil, benzil, oxetanil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranil, $-CH_2$ -pirazinil, furanil, tienil, și piridinil, în care inelele -cicloalchil C_{3-8} , fenil, oxetanil, azetidinil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranil, piridinil, pirazinil, furanil și tienil sunt fiecare în mod independent substituite opțional cu 1-3 substituenți selectați din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -haloalcoxi C_{1-5} , $-OH$, și $-C(=O)OalchilC_{1-5}$;

R^2 este selectat din grupul constând din:



15

- în care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: ^3H , halo, -alchil C_{1-5} , -alchenil C_{1-5} , $-CN$, $-OH$, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)OalchilC_{1-5}$, și fenil;

- R^3 este selectat din grupul constând din: H, halo, -alchil C_{1-5} , -S-alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -alcoxi C_{1-5} , $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$, $-(CH_2)_{1-3}OH$, $-CH=CHCH_2OH$, -cicloalchil C_{3-8} , piperidinil, piperazinil, morfolinil, și piridinil;

fiecare R^{3a} și R^{3b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-5} ;

- R^4 este selectat din grupul constând din: H, halo, $-CH_3$, și $-CF_3$;

- R^5 este selectat din grupul constând din: H, $-OH$, -alchil C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , haloalcoxi C_{1-5} , $-NR^{5a}R^{5b}$, azetidinil, și morfolinil; fiecare R^{5a} și R^{5b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din: -alchil C_{1-5} , și -haloalchil C_{1-5} ;

R^6 este selectat din grupul constând din: H, $-OH$, $-CHF_2$, și $-Br$; și

R^7 este H sau -alchil C_{1-5} ;

- și săruri acceptabile farmaceutice, N-oxizi, sau solvați ai compușilor cu Formula (I).

În anumite realizări, compuși cu Formula (I) sunt compuși selectați dintre acele specii descrise sau exemplificate în descrierea detaliată de mai jos.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la enantiomeri și diastereomeri ai compușilor cu Formula (I), precum și la sărurile lor acceptabile farmaceutice.

- Intr-un alt aspect, invenția se referă la compoziții farmaceutice, cuprinzând o cantitate eficientă de cel puțin un compus selectat dintre compuși cu Formula (I), săruri acceptabile farmaceutice, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (I).

Compozițiile farmaceutice conform invenției pot cuprinde suplimentar unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutici.

- Intr-un alt aspect, realizările chimice din prezenta invenție sunt utile ca modulatori ai receptorului AMPA. Astfel, divulgarea este direcționată spre o metodă pentru modularea activității receptorului AMPA, inclusiv atunci când un astfel de receptor se află într-un subiect, cuprinzând expunerea receptorului AMPA la o cantitate eficientă de cel puțin un compus selectat dintre compuși cu Formula (I), săruri acceptabile farmaceutice, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (I).

Intr-un alt aspect, invenția este direcționată spre compuși cu Formula (I) pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect care suferă de, sau este diagnosticat cu o boală, tulburare, sau afecțiune medicală mediată de activitatea receptorului AMPA, cuprinzând administrarea către un subiect care are nevoie de astfel de tratament a unei cantități eficiente din cel puțin un compus

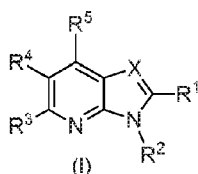
selectat dintre compuși cu Formula (I), săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (I).

Un obiectiv alin prezentei invenții este de a învinge sau de a ameliora cel puțin unul dintre dezavantajele metodologiilor convenționale și/sau din stadiul anterior al tehnicii, sau de a furniza o alternativă utilă la acestea.

Realizări, caracteristici, și avantaje suplimentare ale invenției vor fi evidente din următoarea descriere detaliată și prin practicarea invenției.

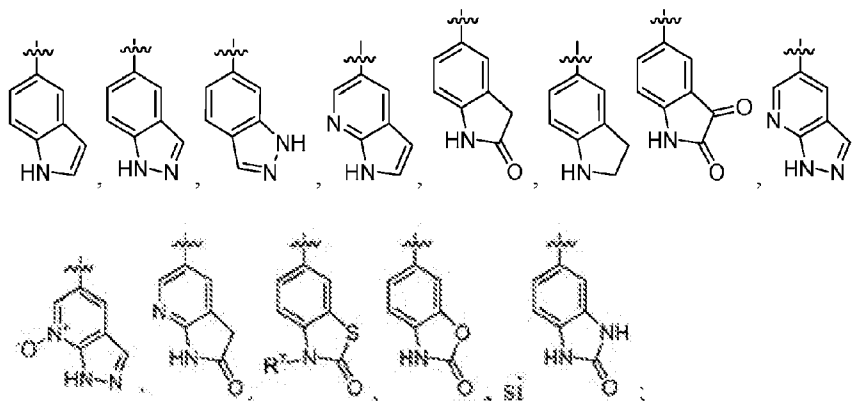
Descriere detaliată

Intr-un aspect, in acest document sunt furnizați compuși cu Formula (I), și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi, sau solvați ai acestora,



in care

- 15 X este N sau CR⁶;
 R¹ este un membru selectat din grupul constand din: H, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -(CH₂)₂C(=O)OCH₃, -(CH₂)₁₋₃OH, -(CH₂)₁₋₂O-alchilC₁₋₅, -CH(CH₃)OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -C(=O)H, -NH-alchilC₁₋₅, -N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)N(H)alchilC₁₋₅, -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂, -cicloalchilC₃₋₈, -(CH₂)-cicloalchilC₃₋₈, -CH(CH₃)-cicloalchilC₃₋₈, -NH-cicloalchilC₃₋₈, -C(=O)NH-ciclopropil, -C(=O)-NH-fenil, -C(=O)-azetidinil, -C(=O)-pirolidinil, azetidinil, fenil, benzil, oxetanol, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranil, -CH₂-pirazinil, furanil, tienil, sau piridinil, in care inelele de -cicloalchilC₃₋₈, fenil, oxetanol, azetidinil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranil, piridinil, pirazinil, furanil și tienil sunt fiecare în mod independent substituite opțional cu 1-3 substituenți selectați din grupul constând din: halo, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, -OH, și -C(=O)OalchilC₁₋₅;
 20 R² este selectat din grupul constand din:



30

in care fiecare R² este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constand din: ³H, halo, -alchilC₁₋₅, -alchenilC₁₋₅, -CN, -OH, CH=CHCH₂OH, - (CH₂)₃COH, C(=O)OalchilC₁₋₅, și fenil;

- 35 R³ este selectat din grupul constand din: H, halo, -alchilC₁₋₅, -S-alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -NR^{3a}R^{3b}, -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CH=CHCH₂OH, -cicloalchilC₃₋₈, piperidinil, piperazinil, morfolinil, și piridil; fiecare R^{3a} și R^{3b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din H și alchilC₁₋₅;

- R⁴ este selectat din grupul constand din: H, halo, -CH₃, și -CF₃;

- 40 R⁵ este selectat din grupul constand din: H, -OH, -alchilC₁₋₅, alcoxiC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, -NR^{5a}R^{5b}, azetidinil, și morfolinil; fiecare R^{5a} și R^{5b} este selectat in mod independent din grupul constand din: -alchilC₁₋₅, și -haloalchilC₁₋₅; și

R⁶ este selectat din grupul constand din: H, -OH, -CHF₂, și -Br; și

R⁷ este H sau -alchilC₁₋₅.

- 45 O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care X este N.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care X este CR⁶.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R⁶ este H.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este H, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -(CH₂)₂C(=O)OCH₃, -(CH₂)₃-OH, -C(CH₃)₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₂-O-alchilC₁₋₅, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -NH-alchilC₁₋₅, -N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)N(H)alchilC₁₋₅, sau -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este H, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -(CH₂)₃-OH, -(CH₂)₁₋₂-O-alchilC₁₋₅, -C(CH₃)₂OCH₃, sau -CH(CH₃)OCH₃.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este -cicloalchilC₃₋₈, -(CH₂)-cicloalchilC₃₋₈, -CH(CH₃)-cicloalchilC₃₋₈, NH-cicloalchilC₃₋₈, -C(=O)NH-ciclopropil, -C(=O)-NH-fenil, -C(=O)-azetidinil, -C(=O)-pirolidinil, azetidinil, fenil, benzil, oxetani, tetrahidrofuranil, tetrahidropirani, -CH₂-pirazinil, furanil, tienil, sau piridinil, în care inelele -cicloalchilC₃₋₈, fenil, oxetani, azetidinil, și piridinil sunt fiecare în mod independent substituibile opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, -OH, și -C(=O)OalchilC₁₋₅.

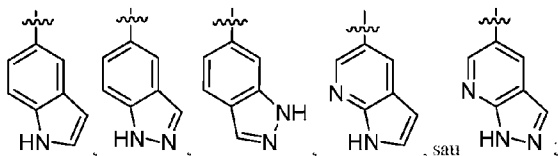
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, 1-fluorociclopropil, 3-fluorociclobutil, ciclopropanol, 2-furil, 3-metiloxetan-3-il, 2-tetrahidrofuran-3-il, tetrahidropiran-4-il, 2-tienil, ciclopentilmetil, pirazin-2-ilmetil, -C(=O)NH-ciclopropil, -C(=O)-NH-fenil, -C(=O)-azetidinil, -C(=O)-pirolidinil, sau NH-ciclohexil.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este -cicloalchilC₃₋₈, fenil, -CH₂-fenil, sau piridil, în care fiecare fenil, -CH₂-fenil sau piridil este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, și -OH.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este fenil, 2-clorofenil, 4-fluorofenil, 4-(difluorometil)fenil, 4-(trifluorometil)fenil, 4-(trifluorometoxi)fenil, 4-fluoro-3-metil-fenil, *p*-tolil, *m*-tolil, piridil, 2-cloro-4-piridil, 2-bromo-4-piridil, 2-fluoro-4-piridil, 2-[¹⁹F]fluoro-4-piridil, 2-[¹⁸F]fluoro-4-piridil, 5-fluoro-2-piridil, 6-fluoro-3-piridil, sau piridin-2-ol.

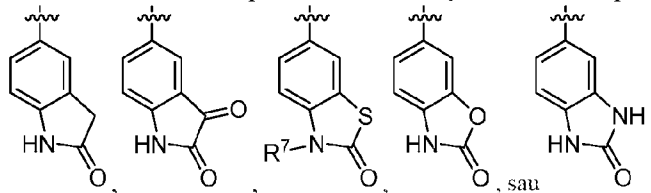
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R¹ este -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, sau -cicloalchilC₃₋₈, în care -cicloalchilC₃₋₈ este substituit opțional cu halo.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R² este



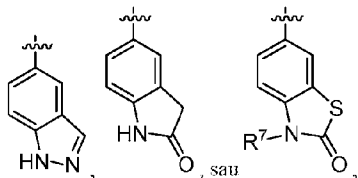
în care fiecare R² este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: halo, -alchilC₁₋₅, -alchenilC₁₋₅, -CN, -OH, CH=CHCH₂OH, -(CH₂)₃COH, C(=O)OalchilC₁₋₅, și fenil.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R² este



în care fiecare R² este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: halo, -alchilC₁₋₅, -alchenilC₁₋₅, -CN, -OH, CH=CHCH₂OH, -(CH₂)₃COH, C(=O)OalchilC₁₋₅, și fenil; și R⁷ este H sau -CH₃.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R² este



in care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -alchenil C_{1-5} , -CN, -OH, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)OalchilC_{1-5}$, și fenil; și R^7 este H sau $-CH_3$.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^2 este 1H-indazol-3-ol, 1H-indazol-5-il, 1H-indazol-6-il, 3-bomo-1H-indazol-5-il, 3-fluoro-1H-indazol-5-il, 1H-indazol-3-carbonitril, (E)-3-(1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol (1H-indazol-7-il)propan-1-ol, 4-cloro-1H-indazol-6-il, 4-metil-1H-indazol-6-il, 7-bromo-1H-indazol-5-il, 7-fenil-1H-indazol-5-il, 7-propil-1H-indazol-5-il, 5-metil 1H-indazol-7-carboxilat, *terf*-butil 1H-indazol-1-carboxilat, 1H-indol-5-il, 1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il, sau 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^2 este indolin-2-onă, 7-metil-indolin-2-onă, 7-fluoro-indolin-2-onă, 7-cloro-indolin-2-onă, indolin-2,3-dionă, 1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă, 1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă, 3H-1,3-benzoxazol-2-onă, 4-fluoro-3H-1,3-benzoxazol-2-onă, 4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-onă, 3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă, sau 4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^2 este 1H-indazol-3-ol, 1H-indazol-5-il, 3-bomo-1H-indazol-5-il, 3-fluoro-1H-indazol-5-il, 1H-indazol-3-carbonitril, (E)-3-(1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol, (1H-indazol-7-il)propan-1-ol, 7-bromo-1H-indazol-5-il, 7-fenil-1H-indazol-5-il, 7-propil-1H-indazol-5-il, 5-metil 1H-indazol-7-carboxilat, 1H-indazol-1-carboxilat de *terf*-butil, indolin-2-onă, 7-metil-indolin-2-onă, 7-fluoro-indolin-2-onă, 7-cloro-indolin-2-onă, 3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă, sau 4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^3 este H, halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , $-OCH_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, sau -OH.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^4 este H, fluoro sau $-CH_3$.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^5 este H, -OH, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , sau -haloalcoxi C_{1-5} .

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^5 este H.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^6 este H.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^7 este H.

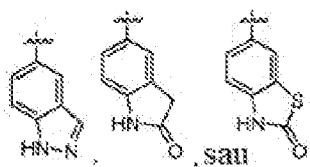
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^3 este H, -alchil C_{1-5} , și -haloalchil C_{1-5} ; R^4 este H, $-CH_3$, sau F; și R^5 este H.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^4 este H; R^3 este H, halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , cicloalchil C_{3-6} , sau -alcoxi C_{1-5} ; și R^5 este H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH(CH_3)_2$, -OH, $-N(CH_3)CH_2CH_2F$, $-N(CH_3)_2$, $-O-CH_2CH_2F$, $-OCH_3$, morfolinil, sau azetidinil.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care R^5 este H; R^4 este H; și R^3 este H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, sau $-CF_2CH_3$.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care X este N;

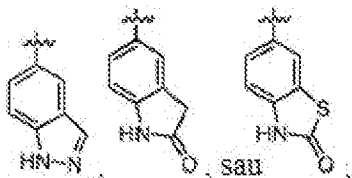
R^1 este H, alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , fenil, sau cicloalchil C_{3-8} , în care cicloalchil și fenil sunt fiecare în mod independent substituiți opțional cu 1-3 substituenți halo; R^2 este



și

 R^3 este H, alchil C_{1-5} , sau haloalchil C_{1-5} .O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) în care X este CR^6 , unde R^6 este H;

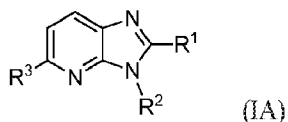
- 5 R_1 este H, alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , fenil, sau cicloalchil C_{3-8} , în care the cicloalchil și fenil sunt fiecare in mod independent substituiți opțional cu 1-3 substituenți halo;
 R_2 este



10

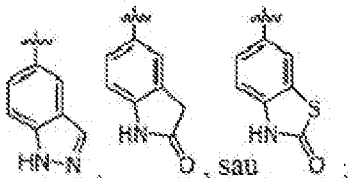
fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu halo, și -alchil C_{1-5} ;
 R^3 este H, alchil C_{1-5} , sau haloalchil C_{1-5} ; și
 R^4 este H.

- 15 O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) având Formula (IA):



in care

- 20 R^1 este alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , fenil, sau cicloalchil C_{3-8} , in care cicloalchil C_{3-8} și fenil sunt in mod independent substituiți opțional cu 1-3 substituenți halo;
 R^2 este



25

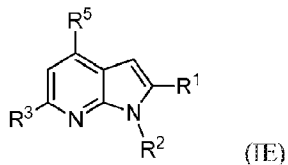
și

 R^3 este H, alchil C_{1-5} , sau haloalchil C_{1-5} ;

și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compuşilor cu Formula (IA).

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) având Formula (IE):

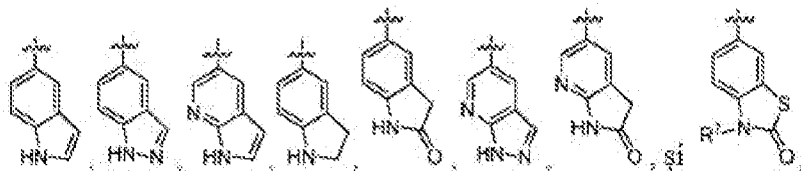
30



in care

 R^1 este un membru selectat din grupul constand din:

- 35 H, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , $-(CH_2)_{1-3}OH$, $-(CH_2)_{1-2}O$ -alchil C_{1-5} , $-CH(CH_3)OCH_3$, sau $-C(=O)H$,
 -cicloalchil C_{3-8} , fenil, și tetrahidrofuranil, în care inelele -cicloalchil C_{3-8} , fenil, și tetrahidrofuranil sunt fiecare in mod independent substituiți opțional cu 1-3 subsitutenți halo;
 R^2 este selectat din grupul constand din:



5 in care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: halo, și $\text{alchil}_{C_{1-5}}$;

R^3 este selectat din grupul constand din: H, halo, $-\text{alchil}_{C_{1-5}}$, $-\text{haloalchil}_{C_{1-5}}$, și $-\text{alcoxi}_{C_{1-5}}$;

R^5 este selectat din grupul constand din: H, $-\text{alchil}_{C_{1-5}}$, $\text{alcoxi}_{C_{1-5}}$, $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$, azetidinil, și morfolinil; fiecare R^{5a} și R^{5b} sunt în mod independent $-\text{alchil}_{C_{1-5}}$; și

R^7 este H;

10 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (IE).

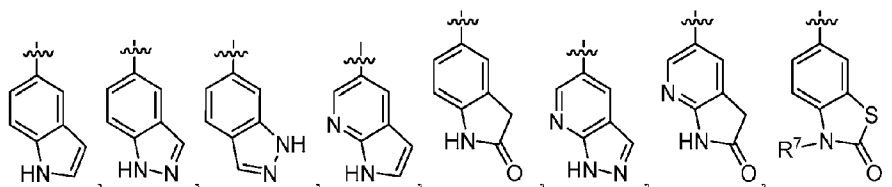
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu Formula (I) având Formula (IE):

in care:

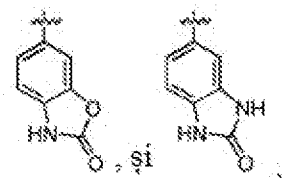
15 R^1 este un membru selectat din grupul constand din: $\text{alcoxi}_{C_{1-5}}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NH}-\text{alchil}_{C_{1-5}}$, $-\text{N}(\text{alchil}_{C_{1-5}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{alchil}_{C_{1-5}}$, sau $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alchil}_{C_{1-5}})_2$, $-(\text{CH}_2)-\text{cicloalchil}_{C_{3-8}}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{cicloalchil}_{C_{3-8}}$, $-\text{NH}-\text{cicloalchil}_{C_{3-8}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{ciclopropil}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{fenil}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{azetidinil}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{pirolidinil}$, azetidinil, fenil, benzil, oxetanal, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, $-\text{CH}_2-\text{pirazinil}$, furanil, tienil, sau piridinil, in care inelele $-\text{cicloalchil}_{C_{3-8}}$, fenil, oxetanal, azetidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piridinil, pirazinil, furanil și tienil sunt fiecare în mod independent substituite opțional cu 1-3 substituenți

20 selectați din grupul constând din: halo, $-\text{alchil}_{C_{1-5}}$, $-\text{haloalchil}_{C_{1-5}}$, $-\text{haloalcoxi}_{C_{1-5}}$, $-\text{OH}$, și $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalchil}_{C_{1-5}}$; și

R^2 este selectat din grupul constand din:



25



30 in care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constand din: ^3H , halo, $-\text{alchil}_{C_{1-5}}$, $-\text{alchenil}_{C_{1-5}}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{COH}$ și $\text{C}(=\text{O})\text{Oalchil}_{C_{1-5}}$.

O realizare suplimentară a invenției de față este un compus așa cum se arată mai jos în Tabelul 1.

Tabelul 1

Ex. #	Denumire Compus
1	3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
2	3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
3	3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
4	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
5	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină;
6	5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
7	5-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;

Ex. #	Denumire Compus
8	2-(2-Clorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
9	3-(1H-Indazol-5-il)-6-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
10	5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
11	5-Cloro-2-ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
12	5-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indazol-1-carboxilat de <i>terf</i> -butil;
13	3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
14	6-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
15	6-(5-Fluoro-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
16	6-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
17	6-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
18	6-(5-Metoxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
19	6-[2- <i>terf</i> -Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
20	6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
21	5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă;
22	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
23	5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
24	6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
25	6-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
26	3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
27	6-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
28	6-[2-(6-Fluoro-3-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
29	6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
30	6-[5-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
31	6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
32	6-(5-Bromo-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
33	5-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
34	5-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
35	5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
36	5-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
37	5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
38	5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
39	6-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
40	6-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
41	6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
42	6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
43	2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
44	6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
45	6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
46	6-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

Ex. #	Denumire Compus
47	5-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
48	5-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
49	5-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
50	5-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
51	5-[2-Izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
52	(racemic)-5-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
53	5-[5-(Trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
54	5-[2-(Ciclopentilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
55	5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
56	5-[2-Benzil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
57	5-[2-(Pirazin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
58	2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
59	2-terț-Butil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
60	5-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
61	5-[2-terț-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
62	4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;
63	5-[2-(4-Fluorofenil)-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
64	6-[2-Fenil-5-(1-piperidil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
65	6-(5-Morfolino-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
66	6-[5-(Dimetilamino)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
67	6-(5-(Difluorometil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
68	6-[2-[4-(Difluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
69	6-[7-(Difluorometil)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
70	6-(7-Izopropil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
71	6-(2-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
72	6-(2-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
73	5-(2-(3-Hidroxipropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
74	5-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
75	5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
76	5-[2-(3-Metioxetan-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
77	5-[2-(2-Metoxietil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
78	2-Ciclobutil-5-ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
79	5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
80	6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
81	Azetidin-1-il-[3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanonă;
82	6-[5-Amino-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
83	5-[2-(1-Etilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
84	5-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
85	3-(1H-Indazol-5-il)-N-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
86	5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
87	5-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

Ex. #	Denumire Compus
88	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
89	3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
90	2-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
91	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-tienil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
92	2-(2-Furil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
93	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
94	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
95	5-(5-Cloro-2-ciclopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
96	(racemic)-5-[2-sec-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
97	5-[2-(2,2-Dimetilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
98	3-(1H-Indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
99	5-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
100	(racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
101	3-(1H-Indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
102	(racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
103	2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
104	2-Ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
105	2-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
106	5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă;
107	6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
108	2-terf-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
109	3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
110	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
111	6-(5-Hidroxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
112	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
113	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
114	2-Etoxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
115	1-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]ciclopropanol;
116	2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
117	(R/S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
118	5-terf-Butil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
119	2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
120	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
121	2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
122	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
123	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
124	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
125	5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
126	3-(1H-Indazol-5-il)-N,N-dimetil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
127	3-(1H-Indazol-5-il)-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
128	N-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;

Ex. #	Denumire Compus
129	3-(1H-Indazol-5-il)-2-metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
130	N-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină;
131	N-Ciclohexil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină;
132	6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
133	6-(2-Ciclobutil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
134	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
135	6-(2-Ciclopropil-7-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
136	6-(2-Ciclopropil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
137	5-Cloro-2-ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-7-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
138	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
139	5-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
140	5-[2-Ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
141	5-[5-(Difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
142	6-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
143	6-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
144	6-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
145	6-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
146	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
147	2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
148	3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
149	2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
150	6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
151	3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
152	2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
153	5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
154	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(difluorometil)imidazo[4,5-B]piridin-3-il]indolin-2-onă;
155	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metilsulfanil-imidazo[4,5-b]piridină;
156	3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol;
157	2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină;
158	6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
159	6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
160	6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
161	(R/S)-6-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
162	6-[2-(Etoximetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
163	6-[2-terf-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
164	5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
165	2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
166	5-[2-(3-Fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
167	(R)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

Ex. #	Denumire Compus
168	(S)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
169	2-(5-Fluoro-2-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
170	3-(1H-Indazol-5-il)-5-izopropil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
171	5-terț-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
172	3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
173	[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirolidin-1-il-metanonă;
174	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
175	4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;
176	3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridină;
177	3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[4,5-b]piridină;
178	5-[2-[4-(Trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
179	3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-1 -carboxilat de terț-butil;
180	5-[2-(Azetidin-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
181	5-(2,5-Dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
182	2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-piperazin-1-il-imidazo[4,5-b]piridină;
183	3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil;
184	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
185	6-(2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
186	3-(7- ³ H-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
187	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
188	3-(7-Fenil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
189	2,5-Bis(trifluorometil)-3-(7-vinil-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
190	6-(5-(Trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
191	3-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
192	5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
193	5-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
194	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
195	2-(4-Fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
196	2-Etoxi-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
197	2-Ciclopropil-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
198	2-Izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
199	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
200	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
201	3-(1H-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
202	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
203	7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
204	3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
205	3-(7-Oxido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-ium-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
206	6-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

Ex. #	Denumire Compus
207	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
208	5-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
209	5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2,3-dionă;
210	5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
211	5-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
212	2,5-Bis(difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
213	2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
214	N-(2-Fluoroetil)-2-izopropil-N-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-amină;
215	5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2,3-dionă;
216	3-[3-(2,3-Dioxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil;
217	2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
218	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-(2-fluoroetoxi)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
219	(E)-3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol;
220	3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)propan-1-ol;
221	3-(7-Propil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
222	(E)-3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ol;
223	3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)propan-1-ol;
224	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-propil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
225	4-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-ol;
226	3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
227	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
228	5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
229	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridină;
230	6-[7-Morfolino-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
231	4-[3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;
232	2-(1,1-Difluoropropil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
233	6-[2-(1,1,2,2,2-Pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
234	6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
235	6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
236	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
237	3-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
238	5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
239	6-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
240	6-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
241	2-Metoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
242	2-Etoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
243	5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
244	5-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

Ex. #	Denumire Compus
245	3-(1H-indazol-5-il)-2-(metilsulfonilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
246	2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
247	2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
248	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
249	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
250	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
251	2-(1-Metoxi-1-metil-etil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
252	2-(1,1-Difluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
253	2-(1-Fluoro-1-metil-etil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
254	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
255	2-Ciclopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
256	(*R)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
257	(*S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
258	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluorociclopropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
259	2-(1-Fluorociclopropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
260	3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
261	2-(2-Cloro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
262	2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
263	5-(Difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
264	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)imidazo[4,5-b]piridină;
265	3-(4-Cloro-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
266	6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
267	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
268	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
269	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
270	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
271	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-cloro-indolin-2-onă;
272	7-Cloro-5-[2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
273	5-(Difluorometil)-2-izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
274	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
275	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;
276	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;
277	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
278	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
279	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
280	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
281	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
282	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
283	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-fluoro-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
284	5-[2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil;

Ex. #	Denumire Compus
285	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil;
286	2-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
287	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;
288	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă;
289	3-(4-Metil-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
290	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
291	3-(1H-Indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
292	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă;
293	3-(1H-Pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
294	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
295	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carbonitril;
296	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-ol;
297	6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
298	3-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
299	7-Cloro-5-[2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
300	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
301	5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă;
302	2-Izopropil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
303	2-Izopropil-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
304	3-(7-Alil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
305	3-(7-(Prop-1-en-2-il)-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
306	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
307	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
308	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
309	7-Metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
310	5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;
311	2-Izopropil-3-(4-metil-1H-indazol-6-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
312	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
313	7-Cloro-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
314	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
315	2-Etil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
316	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
317	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
318	7-Metil-5-[2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
319	2-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
320	3-(1H-Indazol-5-il)-5-(2-piridil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
321	2-Ciclopropil-5-(difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
322	5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
323	5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;

Ex. #	Denumire Compus
324	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
325	5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă;
326	5-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
327	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
328	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
329	5-(2-(Hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
330	(1-(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-il)metanol;
331	7-Metil-5-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
332	5-(2-Izopropil-1H-pirol[2,3-il]-7-metil-1H-indazol;
333	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-pirol[2,3-b]piridină;
334	5-[6-(Difluorometil)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
335	1-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
336	5-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
337	6-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
338	7-Cloro-5-(2-metilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
339	1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-3-ol;
340	3-(Difluorometil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
341	6-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;
342	5-(2-Izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
343	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metoxi-pirol[2,3-b]piridină;
344	2-(4-Fluorofenil)-1-indolin-5-il-pirol[2,3-b]piridină;
345	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;
346	5-[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
347	5-[2-(4-Fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
348	6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;
349	5-[3-Bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
350	5-[6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
351	1-(1H-Indol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
352	5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
353	7-Metil-5-(2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
354	5-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1H-indazol;
355	6-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
356	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridină;
357	7-Cloro-5-(2-izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
358	5-(2-Izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
359	5-(2-Ciclopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
360	5-(2-Izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
361	7-Fluoro-5-(2-izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
362	7-Fluoro-5-(2-izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
363	7-Fluoro-5-(2-metilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
364	7-Fluoro-5-[2-metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;

Ex. #	Denumire Compus
365	(RS)-7-Fluoro-5-[2-tetrahidrofuran-3-il-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
366	7-Fluoro-5-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
367	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
368	(RS)-5-[2-(1-Metoxietil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
369	7-Fluoro-5-[2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
370	2-Izopropil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
371	2-(3-Fluoropropil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
372	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluoropropil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
373	2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
374	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
375	2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
376	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridină;
377	1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
378	7-Metil-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
379	7-Fluoro-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
380	5-(2-Ciclopropil-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
381	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metil-pirolo[2,3-b]piridină;
382	5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
383	5-[6-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
384	5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
385	6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
386	6-terț-butoxi-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
387	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
388	1-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
389	5-[3-Bromo-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
390	6-Metil-2-fenil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
391	2-Izopropil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
392	2-Metil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
393	5-(3-Bromo-6-metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
394	5-[3-Bromo-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
395	5-[3-Bromo-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
396	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
397	5-[2-Fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
398	5-[2-(4-Fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
399	5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
400	5-(6-Metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
401	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
402	5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
403	5-(2-Etilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;

Ex. #	Denumire Compus
404	(*R)-2-(sec-Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
405	(*S)-2-(sec-Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
406	(*R)-2-(sec-Butil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
407	(*S)-2-(sec-Butil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
408	(*R)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
409	(*S)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
410	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
411	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
412	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-propil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
413	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
414	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
415	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
416	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
417	2-(1,1-Difluoropropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
418	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
419	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
420	5-(5-Fluoro-2-izopropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
421	5-(6-(Difluorometil)-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
422	1-(7-Metil-2-oxindolin-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă;
442	2-(2-Cloro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
443	2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
445	2-(2-[¹⁹ F]fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină; și
446	2-(2-[¹⁸ F]fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

O realizare suplimentară a invenției de față este un compus așa cum se arată mai jos în Tabelul 2.

Tabelul 2

Ex #	Denumire Compus
423	3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
424	3-(7-Izopropil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
425	5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-carbonitril;
426	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
427	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
428	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
429	7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
430	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-7-metil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
431	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
432	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-ciclopropiletil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
433	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;

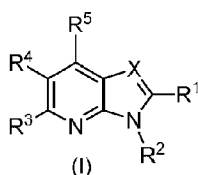
Ex #	Denumire Compus
434	3-(7-Metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridină;
435	3-(7-Cloro-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-(1-metoxietil)-5-(trifluorometil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridină;
436	6-Cloro-3-(7-cloro-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridină;
437	3-(7-Cloro-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridină;
438	5-(4-(Dimetilamino)-2-metil-1 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
439	5-(4-(Azetidin-1-il)-2-metil-1 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
440	5-(4-Metoxi-2-metil-1 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
441	5-(2,4-Dimetil-1 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;

și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi, sau solvați ai acestora.

O realizare suplimentară a invenției este o compoziție farmaceutică cuprinzând:

(A) o cantitate eficientă de cel puțin un compus cu Formula (I):

5



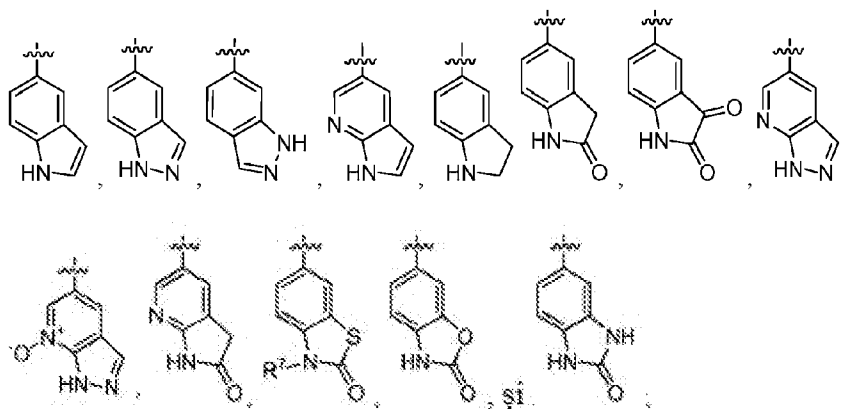
in care

X este N sau CR⁶;

10 R¹ este un membru selectat din grupul constand din: H, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -(CH₂)₂C(=O)OCH₃, -(CH₂)₁₋₃OH, -(CH₂)₁₋₂O-alchilC₁₋₅, -CH(CH₃)OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -C(=O)H, -NH-alchilC₁₋₅, -N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)N(H)alchilC₁₋₅, -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂, -cicloalchilC₃₋₈, -(CH₂)-cicloalchilC₃₋₈, -CH(CH₃)-cicloalchilC₃₋₈, -NH-cicloalchilC₃₋₈, -C(=O)NH-ciclopopil, -C(=O)-NH-fenil, -C(=O)-azetidinil, -C(=O)-pirolidinil,

15 și piridinil, în care inelele -cicloalchilC₃₋₈, fenil, oxetanil, azetidinil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, piridinil, pirazinil, furanil și tienil sunt fiecare în mod independent substituite opțional cu 1-3 substituenți selectați din grupul constand din: halo, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, -OH, și -C(=O)OalchilC₁₋₅;

20 R² este selectat din grupul constand din:



25

in care fiecare R² este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constand din: ³H, halo, -alchilC₁₋₅, -alchenilC₁₋₅, -CN, -OH, CH=CHCH₂OH, -(CH₂)₃COH, C(=O)OalchilC₁₋₅, și fenil;

30 R³ este selectat din grupul constand din: H, halo, -alchilC₁₋₅, -S-alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -NR^{3a}R^{3b}, -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CH=CHCH₂OH, -cicloalchilC₃₋₈, piperidinil, piperazinil,

morfolinil, și piridil; fiecare R^{3a} și R^{3b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-5} ;

R^4 este selectat din grupul constând din: H, halo, $-CH_3$, și $-CF_3$;

- 5 R^5 este selectat din grupul constând din: H, $-OH$, $-alchilC_{1-5}$, $-alcoxiC_{1-5}$, $-haloalchilC_{1-5}$, $-haloalcoxiC_{1-5}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, azetidinil, și morfolinil; fiecare R^{5a} și R^{5b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din: $-alchilC_{1-5}$, și $-haloalchilC_{1-5}$;

R^6 este selectat din grupul constând din: H, $-OH$, $-CHF_2$, și $-Br$; și

R^7 este H sau $-alchilC_{1-5}$;

- 10 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (I);
și (B) cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic

O realizare suplimentară a invenției este o compoziție farmaceutică cuprinzând și cantitate eficientă de cel puțin un compus cu Formula (IA), precum și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (IA), promedicamente acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (IA), și metaboliți activi farmaceutic cu Formula (IA); și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

- 15 O realizare suplimentară a invenției este o compoziție farmaceutică cuprinzând și o cantitate eficientă din cel puțin un compus cu Formula (IE), precum și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor cu Formula (IE), promedicamente acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (IE), și metaboliți activi farmaceutic cu Formula (IE); și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

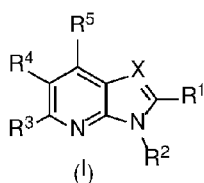
- 20 O realizare suplimentară a invenției este o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă de cel puțin un compus în Tabelul 1, precum și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor din Tabelul 1, promedicamente acceptabile farmaceutic ale compușilor din Tabelul 1, și metaboliți activi farmaceutic din Tabelul 1; și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic

- 25 O realizare suplimentară a invenției este o compoziție farmaceutică care cuprinde și o cantitate eficientă din cel puțin un compus din Tabelul 2, precum și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai compușilor din Tabelul 2, promedicamente acceptabile farmaceutic ale compușilor din Tabelul 2, și metaboliți farmaceutic activi din Tabelul 2; și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

- 30 De asemenea în domeniul invenției sunt enantiomeri și diastereomeri ai compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)). De asemenea sunt în domeniul invenției sărurile acceptabile farmaceutic, N-oxizii sau solvații compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)). De asemenea sunt în domeniul invenției promedicamentele acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), și metaboliții activi farmaceutic ai compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)).

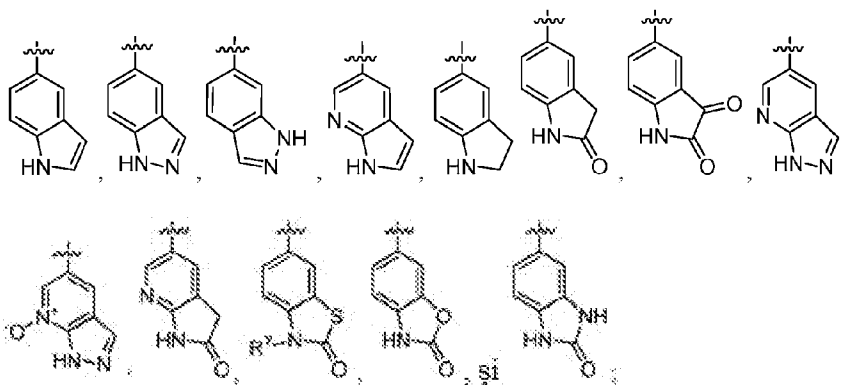
- 35 De asemenea sunt în domeniul invenției variațiile izotopice ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), cum ar fi, de exemplu, compușii deuterati cu Formula (I). De asemenea sunt în domeniul invenției sărurile acceptabile farmaceutic, N-oxizii sau solvații variațiilor izotopice ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)). De asemenea sunt în domeniul invenției promedicamentele acceptabile farmaceutic ale variațiilor izotopice ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), și metaboliții activi farmaceutic ai variațiilor izotopice ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)).

- 40 O realizare suplimentară a invenției este un compus pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect care suferă de, sau este diagnosticat cu o boală, tulburare, sau afecțiune medicală mediată de activitatea receptorului AMPA, respectiva metodă cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente de compus menționat, și în care compusul menționat este selectat dintre compuși cu Formula (I):



- 55 in care
X este N sau CR^6 ;

- R^1 este un membru selectat din grupul constând din: H, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -alcoxi C_{1-5} , $-(CH_2)_2C(=O)OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}OH$, $-(CH_2)_{1-2}O$ -alchil C_{1-5} , $-CH(CH_3)OCH_3$, $-C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(=O)H$, $-NH$ -alchil C_{1-5} , $-N$ (alchil C_{1-5}) $_2$, $-C(=O)N(H)$ alchil C_{1-5} , $-C(=O)N$ (alchil C_{1-5}) $_2$, -cicloalchil C_{3-8} , $-(CH_2)$ -cicloalchil C_{3-8} , $-CH(CH_3)$ -cicloalchil C_{3-8} , $-NH$ -cicloalchil C_{3-8} , $-C(=O)NH$ -ciclopropil, $-C(=O)-NH$ -fenil, $-C(=O)$ -azetidinil, $-C(=O)$ -pirolidinil, azetidinil, fenil, benzil, oxetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, $-CH_2$ -pirazinil, furanil, tienil, și piridinil, în care inelele -cicloalchil C_{3-8} , fenil, oxetanil, azetidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piridinil, pirazinil, furanil și tienil sunt fiecare în mod independent substituite opțional cu 1-3 substituenți selectați din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -haloalcoxi C_{1-5} , $-OH$, și $-C(=O)O$ alchil C_{1-5} ;
- R^2 este selectat din grupul constând din:



- în care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: ^3H , halo, -alchil C_{1-5} , -alchenil C_{1-5} , $-CN$, $-OH$, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)O$ alchil C_{1-5} , și fenil;
- R^3 este selectat din grupul constând din: H, halo, -alchil C_{1-5} , -S-alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -alcoxi C_{1-5} , $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$, $-(CH_2)_{1-3}OH$, $-CH=CHCH_2OH$, -cicloalchil C_{3-8} , piperidinil, piperazinil, morfolinil, și piridil;
- fiecare R^{3a} și R^{3b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din H și alchil C_{1-5} ;
- R^4 este selectat din grupul constând din: H, halo, $-CH_3$, și $-CF_3$;
- R^5 este selectat din grupul constând din: H, $-OH$, -alchil C_{1-5} , -alcoxi C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -haloalcoxi C_{1-5} , $-NR^{5a}R^{5b}$, azetidinil, și morfolinil; fiecare R^{5a} și R^{5b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din: -alchil C_{1-5} , și -haloalchil C_{1-5} ;
- R^6 este selectat din grupul constând din: H, $-OH$, $-CHF_2$, și $-Br$; și
- R^7 este H sau -alchil C_{1-5} ;

și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi, sau solvați ai acestora, la un subiect care are nevoie de aceasta.

Subtipul AMPA de receptori glutamat sunt canale ionice înconjurate de glutamat exprimate în primul rând pe membranele postsinaptice ale sinapselor excitatorii în sistemul nervos central. Receptorii AMPA se assemblează ca tetrameri de subunități. Mamiferele exprimă patru subunități de receptor AMPA, denumite GluA1-GluA4. În mediul lor nativ, tetramerii GluA care formează pori se asociază direct sau indirect cu numeroase proteine auxiliare. Marea varietate de proteine care pot participa la complexii receptorilor AMPA mărește foarte mult capacitatea unui neuron de a regla caracteristicile de răspuns ale sinapselor sale.

Receptorii AMPA mediază majoritatea neurotransmisiei rapide între golurile sinaptice. Totuși, deoarece activitatea receptorilor AMPA este atât de omniprezentă în SNC, antagonismul general afectează majoritatea zonelor din SNC, conducând la efecte nedorite, cum ar fi ataxie, sedare și/sau amețeală, care sunt împărțite de toți antagoniștii cunoscuți ai receptorilor AMPA.

Pentru a ocoli problemele cu efectele secundare menționate mai sus, se propune prin prezenta că modularea selectivă a complexilor de receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$ oferă agenți terapeutici eficienți care de asemenea evită sau reduc efectele secundare asociate cu administrarea modulatorilor neselectivi ai receptorului AMPA. TARP $\gamma 8$ este în primul rând exprimată în hipocamp și cortex, în timp ce TARP $\gamma 2$ este în primul rând exprimată în cerebel. Într-un aspect, modularea selectivă TARP $\gamma 8$ evită potențial modularea complexilor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 2$, care sunt mai prevalenți în cerebel, reducând prin urmare efectele secundare asociate cu antagonismul AMPA general (necorrelat TARP/neselectiv).

De exemplu, modularea selectivă a complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$ este considerată ca un efect terapeutic anti-convulsivant/anti-epileptic eficient, cu efecte secundare reduse (de exemplu sedare, ataxie, și/sau amețeală) asociate antagoniștilor AMPA generali (ne dependenți de TARP /neselectivi). În mod similar, reducerea supra-excitabilității hipocampului, utilizând modularea selectivă a complexelor receptori AMPA asociați cu TARP $\gamma 8$ poate duce la normalizarea simptomelor schizofreniei, și poate proteja împotriva scăderii ulterioare a volumului hipocampului. Într-un alt caz, atenuarea selectivă a excitabilității hipocampului, prin modularea selectivă a complexelor receptor AMPA asociat TARP $\gamma 8$, ar putea oferi beneficii terapeutice pacienților cu tulburare bipolară. De asemenea, modularea selectivă a complexelor de receptori AMPA asociați cu TARP $\gamma 8$ în cadrul hipocampului poate fi un anxiolitic eficient.

Corespunzător, în acest document sunt furnizați compuși care sunt modulatori selectivi ai complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$. Compușii care sunt modulatori selectivi ai complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$ ameliorează și/sau elimină efectele secundare (de exemplu sedare, ataxie, și/sau amețeală) ale modulatorilor receptorului AMPA generali (ne dependenți de TARP/neselectivi).

În unele realizări, în acest document sunt furnizați compuși care modulează selectiv activitatea complexelor cuprinzând receptorii GluA1 asociați cu proteina TARP $\gamma 8$.

Intr-o realizare, modularea selectivă a complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$ se referă la antagonismul selectiv al complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$. Într-o altă realizare, modularea selectivă a complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$ se referă la inhibarea parțial selectivă a complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$. Într-o realizare suplimentară, antagonismul selectiv al complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$ se referă la modularea alosterică negativă a complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$. Invenția se referă la metode de utilizare a compușilor descriși în acest document pentru a trata subiecți diagnosticați cu, sau care suferă de, o boală, tulburare, sau afecțiune mediată de activitatea receptorului AMPA. Aceste metode sunt realizate prin administrarea către subiect a unui compus al invenției. În unele realizări, compușii descriși în acest document sunt selectivi pentru modularea complexelor receptor AMPA asociat cu TARP $\gamma 8$.

O boală, tulburare sau afecțiune mediată de receptorul AMPA include, și nu este limitată la, ischemie cerebrală, leziune la cap, leziune la măduva spinării, boală Alzheimer, boală Parkinson, scleroză laterală amiotrofică (ALS), coree Huntington, tulburări neuroase în SIDA, epilepsie, tulburare mentală, tulburare de mobilitate, durere, spasticitate, tulburare neuroasă de la toxine din alimente, diferite boli neurodegenerative, diferite boli mentale, durere cronică, migrenă, durere în cancer, neuropatie diabetică, encefalită, encefalomielită diseminată acută, polineuropatie demielinizantă acută (sindrom Guillain Barre), polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, scleroză multiplă, durere cronică, migrenă, dureri de cancer, neuropatie diabetică, encefalită, encefalomielită acută diseminată, polineuropatie demielinizantă acută scleroză multiplă, durere cronică, migrenă, durere în cancer, neuropatie diabetică, encefalită, encefalomielită diseminată acută, polineuropatie demielinizantă acută (sindrom Guillain Barre), polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, scleroză multiplă, boală Marchifava-Bignami, mielinoliză pontină centrală, sindrom Devic, boală Balo, mielopatie HIV sau HTLV, leucoencefalopatie multifocală progresivă, o tulburare demielinizantă secundară (de exemplu, lupus eritematos al SNC, poliarterită nodoasă, sindrom Sjogren, sarcoidoză și vasculită cerebrală izolată), schizofrenie, depresie și tulburare bipolară. În unele variante, boala, tulburarea sau starea mediată de AMPA este depresie, tulburări de anxietate, depresie anxioasă, tulburare de stres post traumatic, epilepsie, schizofrenie, schizofrenie prodromală sau o tulburare cognitivă.

Intr-un grup de realizări, o boală, tulburare sau afecțiune mediată de receptorul AMPA este o afecțiune legată de hiperexcitabilitatea hipocampului. Într-o realizare prezentată în acest document sunt furnizate metode pentru a diminua selectiv activitatea hipocampului în creier, care cuprind administrarea compușilor descriși în acest document la un subiect care are nevoie de aceasta. Într-o realizare, în acest document sunt furnizați compuși pentru utilizare în metode pentru tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni mediate de receptorul AMPA, care este depresie, metodele menționate cuprinzând administrarea compușilor la un subiect care are nevoie de aceasta. Așa cum s-a utilizat în acest document, depresia include și nu este limitată la, depresie majoră, depresie psihotică, tulburare depresivă persistentă, depresie post-partum, tulburare afectivă sezonieră, depresie care este rezistentă la alte anti-depresive, depresie maniacă asociată cu tulburare bipolară, și tulburare de stres post traumatic. Într-o altă realizare, în acest document sunt furnizați compuși pentru utilizare în metode pentru tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni mediate de receptorul AMPA, care este tulburare de stres post traumatic (PTSD), metodele menționate cuprinzând administrarea compușilor la un subiect care are nevoie de aceasta. Într-o altă realizare, în acest document sunt furnizați compuși pentru utilizare în metode pentru

tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni mediate de receptorul AMPA, care este epilepsie, schizofrenie, sau schizofrenie prodromală, metodele menționate cuprinzând administrarea compușilor la un subiect care are nevoie de aceasta. În încă o altă realizare, în acest document sunt furnizați compuși pentru utilizare în metode pentru tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni mediate de receptorul AMPA, care este o tulburare cognitivă, metodele menționate cuprinzând administrarea compușilor la un subiect care are nevoie de aceasta. Așa cum s-a utilizat în acest document, tulburare cognitivă include și nu este limitată la, deprecie cognitivă ușoară, amnezie, demență, delir, tulburări cognitive asociate cu tulburări de anxietate, tulburări de dispoziție și tulburări psihotice.

În unele realizări, administrarea unui compus al invenției, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, este eficientă în prevenirea bolii; de exemplu, prevenirea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care poate fi predispus la o boală, afecțiune sau tulburare dar încă nu experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii.

Realizări, caracteristici, și avantaje suplimentare ale invenției vor fi evidente din următoarea descriere detaliată și prin practicarea invenției.

Invenția poate fi apreciată mai complet prin referire la următoarea descriere, incluzând următorul glosar de termeni și exemplele concludive.

Definiții

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „incluzând“, „conținând“ și „cuprinzând“ sunt utilizați în acest document în sensurile lor deschise, nelimitative.

Termenul „alchil“ se referă la o grupare alchil cu catenă liniară sau ramificată având de la 1 până la 12 atomi de carbon în catenă. În unele realizări, o grupare alchil este o grupare alchil C₁-C₆. În unele realizări, o grupare alchil este o grupare alchil C₁-C₄. Exemplele de grupări alchil includ metil (Me) etil (Et), *n*-propil, izopropil, butil, izobutil, *sec*-butil, *terț*-butil (tBu), pentil, izopentil, *terț*-pentil, hexil, izohexil, și grupări care în lumina unei calificări obișnuite și a cunoștințelor furnizate în acest document, ar fi considerate echivalente cu oricare dintre exemplele de mai sus.

Termenul „haloalchil“ se referă la o grupare alchil cu catenă liniară sau ramificată având de la 1 până la 12 atomi de carbon în catenă și având cel puțin unul dintre hidrogeni înlocuit cu un halogen. În unele realizări, o grupare haloalchil este o grupare haloalchil C₁-C₆. În unele realizări, o grupare haloalchil este o grupare haloalchil C₁-C₄. Un substituent exemplar este fluoro. Grupările alchil substituie preferate conform invenției includ grupări alchil trihalogenate cum ar fi grupări trifluorometil. Haloalchil include și nu este limitat la -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, și -CH₂-CF₃.

Termenul „cicloalchil“ se referă la grupări de hidrocarburi monociclice, nearomatice având de la 3 până la 8 atomi de carbon. Exemplele de grupări cicloalchil includ, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, și ciclohexil.

Termenul „alcoxi“ include o grupare alchil cu catenă liniară sau ramificată cu un oxigen terminal care leagă gruparea alchil la restul moleculei. În unele realizări, o grupare alcoxi este o grupare alcoxi C₁-C₆. În unele realizări, o grupare alcoxi este o grupare alcoxi C₁-C₄. Alcoxi include metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, *t*-butoxi, și pentoxi.

Termenul „haloalcoxi“ include o grupare alchil cu catenă liniară sau ramificată cu un oxigen terminal care leagă gruparea alchil la restul moleculei și care are cel puțin unul dintre hidrogeni înlocuit cu un halogen. În unele realizări, o grupare haloalcoxi este o grupare haloalcoxi C₁-C₆. În unele realizări, o grupare haloalcoxi este o grupare haloalcoxi C₁-C₄. Haloalcoxi include și nu este limitat la -OCF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCH₂Cl, și -O-CH₂-CF₃.

Termenul „tiofenil“ și „tienil“ se utilizează interschimbabil.

Termenul „halogen“ reprezintă clor, fluor, brom, sau iod. Termenul „halo“ reprezintă cloro, fluoro, bromo, sau iodo.

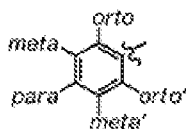
Termenul „benzil“ și -CH₂-fenil se utilizează interschimbabil.

Termenul „substituit“ înseamnă că gruparea sau radicalul specificat poartă unul sau mai mulți substituenți. Termenul „nesubstituit“ înseamnă că gruparea specificată nu poartă substituenți. Termenul „substituit opțional“ înseamnă că gruparea specificată este nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți substituenți. Acolo unde termenul „substituit“ este utilizat pentru a descrie un sistem structural, substituția se înțelege că apare la orice valență liberă pe sistem. În cazurile în care un radical sau o grupare specificată nu este în mod special notat ca fiind substituit opțional sau substituit cu orice substituent specificat, se înțelege că un astfel de radical sau grupare se intenționează să fie nesubstituit.

Termenii „pară“, „meta“, și „orto“ au sensurile înțelese în domeniu. Astfel, de exemplu, o grupare fenil substituită complet are substituenți la ambele poziții „orto“(o) adiacente la punctul de

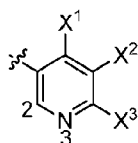
atașare al inelului fenil, ambele poziții „meta” (m), și singura poziție „para” (p) opusă punctului de atașare Pentru a clarifica în plus poziția substituenților pe inelul fenil, cele 2 poziții orto diferite vor fi denumite ca orto și orto' și cele 2 poziții meta diferite ca meta și meta' așa cum s-a ilustrat mai jos.

5



Când se face referire la substituenții pe o grupare piridil, termenii „para”, „meta”, și „orto” se referă la plasarea unui substituent față de punctul de atașare al inelului piridil. De exemplu structura de mai jos este descrisă ca 3-piridil cu substituentul X¹ în poziția orto, substituentul X² în poziția meta, și substituentul X³ în poziția para:

10



Pentru a furniza o mai mare concizie descrierii, unele dintre expresiile cantitative date în acest document nu sunt calificate cu termenul „aproximativ”. Se înțelege că, indiferent dacă termenul „aproximativ” este utilizat explicit sau nu, fiecare cantitate dată în acest document se înțelege că se referă la valoarea reală dată, și este de asemenea menită să se refere la aproximarea pentru o astfel de valoare dată care ar fi rezonabil să interfere pe baza calificării în domeniu, incluzând echivalenți și aproximări din cauze experimentale și/sau din cauza condițiilor de măsurare pentru o astfel de valoare dată. Atunci când un randament este dat ca procent, un astfel de randament se referă la masa unei entități pentru care este dat randamentul raportată la cantitatea maximă din acea entitate care ar putea fi obținută sub condițiile stoechiometrice particulare. Concentrațiile care sunt date ca procente se referă la rapoarte de masă, în afară de cazul când s-a indicat diferit.

Termenii soluție „tamponată” sau soluție „tampon” sunt utilizații în acest document interschimbabil în conformitate cu înțelesul lor standard. Soluțiile tamponate sunt utilizate pentru a controla pH-ul unui mediu, și alegerea, utilizarea, și funcționarea lor este cunoscută de cei care au calificare obișnuită în domeniu. Vezi, de exemplu, G.D. Considine, ed., Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry, pg. 261, Ed. a 5-a (2005), care descrie, printre altele, soluții tampon și felul în care concentrațiile constituenților tamponului sunt legate de pH-ul tamponului. De exemplu, o soluție tamponată este obținută prin adăugare de MgSO₄ și NaHCO₃ în raport de 10:1 g/g la o soluție, pentru a menține pH-ul soluției la aproximativ 7,5.

Orice formulă dată în acest document este destinată să reprezinte compuși având structuri reprezentate prin formula structurală precum și anumite varietăți sau forme. În special, compușii oricăror formule date în acest document pot avea centri asimetrice și prin urmare există în diferite forme enantiomere. Toți izomerii optici ai compușilor cu Formula generală, și amestecurile acestora, sunt considerați în a fi domeniul ei. Astfel, orice formulă dată în acest document este destinată să reprezinte un racemat, una sau mai multe forme enantiomere, una sau mai multe forme diastereomere, una sau mai multe forme atropizomere, și amestecuri ale acestora. Mai mult, anumite structuri pot exista ca izomeri geometrici (adică, izomeri *cis* și *trans*), ca tautomeri, sau ca atropizomeri.

Trebuie de asemenea înțeles faptul că, compușii care au aceeași formulă moleculară dar diferă prin natura sau secvența de legare a atomilor lor sau prin aranjarea atomilor lor în spațiu sunt denumiți „izomeri”. Izomerii care diferă prin aranjarea atomilor lor în spațiu sunt denumiți “.”.

Stereoizomerii care nu sunt imagini în oglindă unul față de celălalt sunt denumiți „diastereomeri” și cei care sunt nesuperpozabili cu imaginile în oglindă unul cu celălalt sunt denumiți „enantiomeri”. Când un compus are un centru asimetric, de exemplu, este legat la patru grupări diferite, este posibilă o pereche de enantiomeri. Un enantiomer poate fi caracterizat prin configurația absolută a centrului său asimetric și este descris prin regulile de secvențiere R și S ale lui Cahn și Prelog, sau prin maniera în care molecula rotește planul luminii polarizate și este denumit ca dextrorotatoriu sau levorotatoriu (adică, izomeri (+), sau respectiv (-)). Un compus

50

chiral poate exista fie ca un enantiomer individual fie ca amestec al acestora. Un amestec conținând proporții egale de enantiomeri este denumit un „amestec racemic“.

„Tautomeri“ se referă la compuși care sunt forme interschimbabile ale unei structuri de compus particular, și care variază prin deplasarea atomilor de hidrogen și a electronilor. Astfel, două structuri pot fi în echilibru prin mișcarea electronilor π și a unui atom (uzual H). De exemplu, enolii și cetonele sunt tautomeri deoarece ei sunt interconverțiți rapid prin tratare fie cu acid fie cu bază. Un alt exemplu de tautomerism îl reprezintă formele aci- și nitro- ale fenil nitrometanului, care sunt în mod asemănător formate prin tratare cu acid sau bază.

Formele tautomere pot fi relevante pentru realizarea reactivității chimice optime și a activității biologice a unui compus de interes.

Compușii acestei invenții pot să aibă unul sau mai mulți centri asimetrici; astfel de compuși pot fi prin urmare produși ca (R)- sau (S)-stereoizomeri individuali sau ca amestecuri ale acestora.

În afară de cazul când s-a indicat altfel, descrierea sau denumirea unui anumit compus în descriere și revendicări se intenționează să includă ambii enantiomeri individuali cât și amestecuri ale acestora, racemice sau altfel. Metodele pentru determinarea stereochemiei și pentru separarea stereoizomerilor sunt bine cunoscute în domeniu.

Anumite exemple conțin structuri chimice care sunt reprezentate ca un enantiomer absolut dar sunt destinate să indice material enantiopur care are o configurație necunoscută. În aceste cazuri (R*) sau (S*) este utilizat în denumire pentru a indica faptul că stereochemia absolută a stereocentrului corespunzător este necunoscută. Astfel, un compus desemnat ca (R *) se referă la un compus enantiopur cu o configurație absolută fie (R), fie (S). În cazurile în care stereochemia absolută a fost confirmată, structurile sunt denumite utilizând (R) și (S).

Compușii invenției pot exista de asemenea ca „rotameri“, adică, izomeri conformaționali care apar când rotația care conduce la diferite conformații este împiedicată, rezultând o barieră energetică de rotație care trebuie depășită pentru a se converti de la un izomer conformațional la altul.

Simbolurile  și  sunt utilizate ca însemnând același aranjament spațial în structurile chimice prezentate în acest document. În mod analog, simbolurile  și  sunt utilizate ca însemnând același aranjament spațial în structurile chimice prezentate în acest document.

O linie ondulată “~” indică punctul de atașare la restul moleculei.

Suplimentar, orice formulă dată în acest document este destinată să se refere de asemenea la hidrați, solvați, și polimorfe ale unor asemenea compuși, și la amestecuri ale acestora, chiar dacă astfel de forme nu sunt enumerate în mod explicit.

Anumiți compuși cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), sau sărurile acceptabile farmaceutic ale Formulei (I) (precum și ale Formulelor (IA) și (IE)) se pot obține ca solvați. Solvații includ pe cei formați din interacțiunea sau complexarea compușilor invenției cu unul sau mai mulți solvenți, fie în soluție fie ca solid sau formă cristalină. În unele realizări, solventul este apă și solvații sunt hidrați. În plus, anumite forme cristaline ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) sau săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) pot fi obținute ca și co-cristale. În anumite realizări ale invenției, compușii cu Formula (I) au fost obținuți într-o formă cristalină. În alte realizări, formele cristaline ale compușilor cu Formula (I) în natură au fost cubice. În alte realizări, sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (I) au fost obținute într-o formă cristalină. În încă alte realizări, compușii cu Formula (I) au fost obținuți în una din cele câteva forme polimorfe, ca un amestec de forme cristaline, ca forme polimorfe, sau ca o formă amorfă. În alte realizări, compușii cu Formula (I) se convertesc în soluție între una sau mai multe forme cristaline și/sau forme polimorfe.

Referirea la un compus în acest document reprezintă o referire la oricare dintre: (a) forma citată de fapt a unui astfel de compus și (b) oricare dintre formele unui astfel de compus în mediul în care compusul este considerat atunci când este denumit. De exemplu, referirea în acest document la un compus cum ar fi R-COOH, cuprinde referirea la oricare dintre, de exemplu, R-COOH_(s), R-COOH_(sol), și R-COO⁻_(sol). În acest exemplu, R-COOH_(s) se referă la compusul solid, așa cum el ar putea fi de exemplu într-o tabletă sau într-o altă compoziție sau preparat farmaceutic solid; R-COOH_(sol) se referă la forma nedisociată a compusului într-un solvent; și R-COO⁻_(sol) se referă la forma dizociată a compusului într-un solvent, cum ar fi forma dizociată a compusului într-un mediu apos, dacă o astfel de formă disociată derivă de la R-COOH, de la o sare a acestuia, sau de la orice altă entitate care dă R-COO⁻ după disociere în mediul considerat. Într-un alt exemplu, o expresie precum „expunerea unei entități la compusul cu formula R-COOH” se referă

la expunerea unei astfel de entități la forma sau formele compusului R-COOH care există, în mediul în care o astfel de expunere are loc. În încă un alt exemplu, o expresie cum ar fi „reacția unei entități cu un compus cu formula R-COOH” se referă la reacția unei (a) astfel de entități în forma, sau formele relevante chimic, ale unei astfel de entități, care există în mediul în care are loc o astfel de reacție, cu (b) forma, sau formele relevante chimic, ale compusului R-COOH, care există în mediul în care are loc o astfel de reacție. În acest sens, dacă o astfel de entitate este de exemplu într-un mediu apos, se înțelege că compusul R-COOH este într-un astfel de mediu identic, și prin urmare entitatea este expusă la specii cum ar fi R-COOH_(aq) și/sau R-COO⁻_(aq), unde subscriptul “(aq)” se referă la „apos” în conformitate cu înțelesul lui convențional din chimie și biochimie. O grupare funcțională de acid carboxilic a fost aleasă în aceste exemple de nomenclatură; această alegere nu se intenționează, totuși, să fie o limitare ci este numai o ilustrare. Se înțelege că exemple analoage pot fi furnizate în termeni de alte grupări funcționale, incluzând dar nu limitat la hidroxil, membri azot bazic, cum ar fi cei din amine, și orice altă grupare care interacționează sau se transformă în conformitate cu modalitățile cunoscute, în mediul care conține compusul. Astfel de interacțiuni și transformări includ, dar nu sunt limitate la, disociere, asociere, tautomerism, solvoliză, incluzând hidroliză, solvatare, incluzând hidratare, protonare, și deprotonare. În acest document nu sunt furnizate alte exemple în această privință deoarece aceste interacțiuni și transformări într-un mediu dat sunt cunoscute de oricine are calificare obișnuită în domeniu.

Intr-un alt exemplu, un compus amfionic este cuprins în acest document prin referire la un compus despre care se știe că formează un amfion, chiar dacă nu este denumit în mod explicit în forma lui amfionică. Termeni cum ar fi amfion, amfioni, și sinonimele lor compus(compuși) amfionic(i)) sunt denumiri standard aprobate de IUPAC, care sunt bine cunoscute și fac parte din seturi standard de denumiri științifice definite. În acest sens, denumirii amfion i se atribuie numele de identificare CHEBI: 27369 de către dicționarul de entități moleculare Entități Chimice de Interes Biologic (ChEBI). După cum este bine cunoscut în general, un amfion sau un compus amfionic este un compus neutru care are sarcini unitare formale de semn opus. Uneori la acești compuși se face referire prin termenul „săruri interne”. Alte surse se referă la acești compuși ca „ioni dipolari”, deși ultimul termen este considerat de alte surse ca o denumire greșită. Ca exemplu specific, acidul aminoetanoic (aminoacidul glicină) are formula H₂NCH₂COOH, și există în unele medii (în acest caz în medii neutre) în forma de amfion ⁺H₃NCH₂COO⁻. Amfionii, compușii amfionici, sărurile interne și ionii dipolari în semnificațiile cunoscute și bine stabilite ale acestor termeni sunt în domeniul acestei invenții, așa cum ar fi apreciat în orice caz, de cei având calificare obișnuită în domeniu. Deoarece nu există necesitatea de a denumi fiecare și oricare realizare care ar fi recunoscută de cei având calificare obișnuită în domeniu, așa nici structurile compușilor amfionici care sunt asociate cu compușii acestei invenții nu sunt date explicit în acest document. Ele sunt, totuși, o parte a realizărilor acestei invenții. În acest document nu sunt furnizate alte exemple în acest sens, deoarece interacțiunile și transformările într-un mediu dat care duc la diferitele forme ale unui compus dat sunt cunoscute de către oricare dintre specialiștii în domeniu.

Orice formulă dată în acest document este de asemenea destinată să reprezintă forme nemarcate precum și forme marcate izotopic ale compușilor. Compușii marcați izotopic au structuri reprezentate prin formulele date în acest document cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau un număr de masă selectat. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compușii invenției includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, sulf, fluor, clor, și iod cum ar fi ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹⁶Cl, respectiv ¹²⁵I. Astfel de compuși marcați izotopic sunt utili în studii metabolice (preferabil cu ¹⁴C), studii de cinetici ale reacției (cu, de exemplu ²H sau ³H), tehnici de detecție sau imagistice [cum ar fi tomografie cu emisie de pozitron (PET) sau tomografie computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT)] incluzând teste de distribuție a medicamentului în substrat sau țesut, sau în tratamentul radioactiv al pacienților. În special, un compus marcat cu ¹⁸F sau ¹¹C poate fi preferat în mod special pentru studii PET sau SPECT. În plus, substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriu sau tritiu (adică, ²H, ³H) poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu perioadă de înjumătățire crescută *in vivo* sau cerințe de doză redusă. Compușii marcați izotopic ai acestei invenții și promedicamentele acestora pot fi preparați în general prin efectuarea procedurilor divulgate în schemele sau în exemplele și preparările descrise mai jos prin înlocuirea unui reactiv nemarcat izotopic cu un reactiv marcat izotopic ușor disponibil.

Când se face referire la orice formulă dată în acest document, selecția unui anume radical dintr-o listă de specii posibile pentru o variabilă specificată, nu este menită să definească aceeași alegere a speciei pentru variabila care apare în altă parte. Cu alte cuvinte, acolo unde o variabilă

apare mai mult de o dată, alegerea speciilor dintr-o listă specificată este independentă de alegerea speciilor pentru aceeași variabilă în altă parte în formulă, în afară de cazul când s-a afirmat altfel.

În conformitate cu considerațiile de interpretare de mai sus cu privire la atribuiri și nomenclatură, se înțelege că referirea explicită în acest document la un set implică, acolo unde este semnificativ din punct de vedere chimic și în afară de cazul când s-a indicat altfel, referirea independentă la realizările dintr-un astfel de set, și referirea explicită la fiecare și la oricare una dintre posibilele realizări de subseturi ale setului menționat.

Cu titlu de prim exemplu de terminologie a substituentului, dacă substituentul S^1_{exemplu} este unul dintre S_1 și S_2 , și substituentul S^2_{exemplu} este unul dintre S_3 și S_4 , atunci aceste atribuiri se referă la realizări ale acestei invenții date în conformitate cu alegerile S^1_{exemplu} este S_1 și S^2_{exemplu} este S_3 ; S^1_{exemplu} este S_1 și S^2_{exemplu} este S_4 ; S^1_{exemplu} este S_2 și S^2_{exemplu} este S_3 ; S^1_{exemplu} este S_2 și S^2_{exemplu} este S_4 ; și echivalenții fiecăreia dintre astfel de alegeri. Terminologia mai scurtă „ S^1_{exemplu} este unul dintre S_1 și S_2 , și S^2_{exemplu} este unul dintre S_3 și S_4 ” este utilizată în consecință în acest document pentru concizie, și nu ca modalitate de limitare. Primul exemplu de mai sus cu privire la terminologia substituentului, care este stabilit în termeni generici, este menit să ilustreze diferitele atribuiri ale substituentului descrise în acest document. Convenția de mai sus dată în acest document pentru substituenți se extinde, atunci când este cazul, la membri cum ar fi R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^{6a} , R^7 , X , X^1 , Y , R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , HAL, și HAL^3 , și orice alt simbol de substituent generic utilizat în acest document.

Mai mult, atunci când este dată mai mult de o atribuire pentru orice membru sau substituent, realizările acestei invenții cuprind diferitele grupări care pot fi făcute din atribuiri enumerate, luate în mod independent, și echivalenți ai acestora. Prin intermediul unui al doilea exemplu privind terminologia substituentului, dacă în acest document este descris că substituentul S_{exemplu} este unul dintre S_1 , S_2 și S_3 , această enumerare se referă, la realizări ale acestei invenții pentru care S_{exemplu} este S_1 ; S_{exemplu} este S_2 ; S_{exemplu} este S_3 ; S_{exemplu} este unul dintre S_1 și S_2 ; S_{exemplu} este unul dintre S_1 și S_3 ; S_{exemplu} este unul dintre S_2 și S_3 ; S_{exemplu} este unul dintre S_1 , S_2 și S_3 ; și S_{exemplu} este orice echivalent al fiecăreia dintre aceste alegeri. Terminologia mai scurtă „ S_{exemplu} este unul dintre S_1 , S_2 , și S_3 ” este în consecință în acest document pentru concizie, și nu ca modalitate de limitare. Al doilea exemplu de mai sus cu privire la terminologia substituentului, care este stabilit în termeni generici, este menit să ilustreze diferitele atribuiri ale substituentului descrise în acest document. Convenția de mai sus dată în acest document pentru substituenți se extinde, atunci când este cazul, la membri cum ar fi R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^{6a} , R^7 , X , X^1 , Y , R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , R^g , HAL, și HAL^3 , și orice alt simbol de substituent generic utilizat în acest document.

Nomenclatura „ C_{i-j} ” cu $j > i$, când s-a aplicat în acest document la o clasă de substituenți, se înțelege că se referă la realizările acestei invenții pentru care toți și fiecare din numărul de carbon membri, de la i la j incluzând i și j , este realizat în mod independent. Cu titlu de exemplu, termenul C_{1-3} se referă în mod independent la realizări care au un carbon membru (C_1), realizări care au doi carboni membri (C_2), și realizări care au trei carboni membri (C_3).

Termenul $alchil_{C_{n-m}}$ se referă la o catenă alifatică, liniară sau ramificată, cu un număr total N de carbon membri în catena care satisface $n \leq N \leq m$, cu $m > n$. Orice disubstituent la care se face referire în acest document este menit să cuprindă diferitele posibilități de atașare atunci când sunt permise mai multe astfel de posibilități. De exemplu, referirea la disubstituentul -A-B-, unde $A \neq B$, se referă în acest document la un astfel de disubstituent cu A atașat la un prim membru substituit și B atașat la un al doilea membru substituit, și se referă de asemenea la un astfel de disubstituent cu A atașat la al doilea membru substituit și B atașat la primul membru substituit.

Invenția include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compuşilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), preferabil ale aceloră descriși mai sus și ale compuşilor specifici exemplificați în acest document, și metode de tratament care utilizează astfel de săruri.

Termenul „acceptabil farmaceutic” înseamnă aprobat sau probabil de o agenție de reglementare a guvernului federal sau a unui stat sau o agenție corespunzătoare din alte țări decât Statele Unite sau care este listată în Farmacopeea SUA sau în altă farmacopee general recunoscută pentru utilizare la animale și, mai ales, la oameni.

O „sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o sare a unui acid sau a unei baze libere cu compuși reprezentați de Formula (I) (precum și de Formulele (IA) și (IE)) care este netoxică, tolerată biologic sau altfel adecvată biologic pentru administrare la un subiect. Ea ar trebui să aibă activitatea farmacologică dorită a compusului părinte. Vezi, în general, G. S. Paulekuhn et al., „Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”, J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M Berge, et al., „Pharmaceutical Salts”, J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, și Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl

and Wermuth, Ed., Wiley-VCH și VHCA, Zurich, 2002. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic sunt cele care sunt eficiente farmacologic și adecvate pentru contact cu țesuturile pacienților fără toxicitate, iritare, sau răspuns alergic nepotrivit. Un compus cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) poate poseda o grupare suficient de acidă, o grupare suficient de bazică, sau ambele tipuri de grupări funcționale, și în consecință reacționează cu numeroase baze anorganice sau organice, și cu acizi anorganici și organici, pentru a forma o sare acceptabilă farmaceutic.

Exemplele de săruri acceptabile farmaceutic includ sulfați, pirosulfați, bisulfați, sulfiți, bisulfiți, fosfați, fosfați monoacizi, fosfați diacizi, metafosfați, pirofosfați, cloruri, bromuri, ioduri, acetati, propionați, decanoați, capriilați, acrilati, formiați, izobutirati, caproați, heptanoați, propiolați, oxalați, malonați, succinați, suberați, sebacați, fumarati, maleați, butin-1,4-dioați, hexin-1,6-dioați, benzoați, clorobenzoați, metilbenzoați, dinitrobenzoați, hidroxibenzoați, metoxibenzoați, ftalați, sulfonați, xileniulfonați, fenilacetați, fenilpropionați, fenilbutirati, citrați, lactați, γ -hidroxibutirati, glicolați, tartrați, metansulfonați, propansulfonați, naftalin-1-sulfonați, naftalin-2-sulfonați, și mandelați.

Când compușii cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) conțin un azot bazic, sarea acceptabilă farmaceutic dorită poate fi preparată prin orice metodă adecvată disponibilă în domeniu. De exemplu, tratarea bazei libere cu un acid anorganic, cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid sulfamic, acid azotic, acid boric, și acid fosforic, sau cu un acid organic, cum ar fi acid acetic, acid fenilacetic, acid propionic, acid stearic, acid lactic, acid ascorbic, acid maleic, acid hidroximaleic, acid isetionic, acid succinic, acid valeric, acid fumaric, acid malonic, acid piruvic, acid oxalic, acid glicolic, acid salicilic, acid oleic, acid palmitic, acid lauric, un piranozidil acid, cum ar fi acid glucuronic sau acid galacturonic, un alfa-hidroxi acid, cum ar fi acid mandelic, acid citric, sau acid tartric, un aminoacid, cum ar fi acid aspartic, acid glutaric sau acid glutamic, un acid aromatic, cum ar fi acid benzoic, acid 2-acetoxibenzoic, acid naftoic, sau acid cinamic, un acid sulfonic, cum ar fi acid laurilsulfonic, acid *p*-toluensulfonic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, orice amestec de acizi compatibili cum ar fi cei dați ca exemple în acest document, și orice alt acid și amestec al acestora care sunt considerați echivalenți sau inlocuitori acceptabili în lumina nivelului obișnuit de competență în această tehnologie.

Atunci când compusul cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) este un acid, cum ar fi un acid carboxilic sau un acid sulfonic, sarea acceptabilă farmaceutic dorită poate fi preparată prin orice metodă adecvată, de exemplu, tratarea acidului liber cu o bază anorganică sau organică, cum ar fi o amină (primară, secundară sau terțiară), un hidroxid de metal alcalin, hidroxid de metal alcalino pământos, orice amestec de baze compatibile cum ar fi cele date ca exemple în acest document, și orice altă bază și amestec al acestora care sunt considerate echivalente sau inlocuitori acceptabili în lumina nivelului obișnuit de competență în această tehnologie. Exemplele ilustrative de săruri adecvate includ săruri organice derivate din aminoacizi, cum ar fi *N*-metil-D-glucamină, lizină, colină, glicină și arginină, amoniac, carbonați, bicarbonați, amine primare, secundare, și terțiare, și amine ciclice, cum ar fi trometamină, benzilamine, pirolidine, piperidină, morfolină, și piperazină, și săruri anorganice derivate de sodiu, calciu, potasiu, magneziu, mangan, fier, cupru, zinc, aluminiu, și litiu.

Divulgarea se referă de asemenea la promedicamente acceptabile farmaceutic cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), și la metode de tratament care utilizează astfel de promedicamente acceptabile farmaceutic. Termenul „promedicament” înseamnă un precursor al unui compus denumit care, după administrare la un subiect, dă compusul *in vivo* printr-un proces chimic sau fiziologic cum ar fi solvoliză sau clivare enzimatică, sau în condiții fiziologice (de exemplu, un promedicament care este adus la pH fiziologic, este convertit la compusul cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)). Un „promedicament acceptabil farmaceutic” este un promedicament care este netoxic, tolerabil biologic, și altfel adecvat biologic pentru administrare către subiect. Procedee ilustrative pentru selecția și prepararea derivaților promedicament adecvați sunt descrise, de exemplu, în „Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Promedicamentele exemplare includ compuși având un rest de aminoacid, sau un lanț de polipeptidă de două sau mai multe (de exemplu, două, trei sau patru) resturi de aminoacid, legate covalent printr-o legătură de amidă sau ester un o grupare de amino, hidroxil, sau acid carboxilic liberă dintr-un compus cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)). Exemple de resturi de aminoacid includ cei douăzeci de aminoacizi care apar natural, denumiți în mod obișnuit prin simboluri din trei litere, precum și 4-hidroxiprolină, hidroxilizină, demozină, izodemozină, 3-metilhistidină, norvalină, beta-alanină, acid gama-aminobutiric, citrulină, homocisteină, homoserină, ornitină și metionin sulfonă.

Tipuri suplimentare de promedicamente pot fi produse, de exemplu, prin derivatizarea grupărilor carboxil libere ale structurilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) ca

amide sau alchil esteri. Exemplele de amide include pe cele derivate din amoniac, alchil_{C1-6} amine primare și di(alchil_{C1-6}) amine secundare. Aminele secundare includ radicali cu inele heterocicloalchil sau heteroaril de 5 sau cu 6 membri. Exemplele de amide includ pe cele care sunt derivate de la amoniac, amine alchil_{C1-3} primare, și di(alchil_{C1-2})amine. Exemplele de esteri din divulgare includ alchil_{C1-7}, cicloalchil_{C5-7}, fenil, și fenil(alchil_{C1-6}) esteri. Esterii preferați includ esteri metilici. Promedicamentele pot fi de asemenea preparate prin derivatizarea grupărilor hidroxil libere utilizând grupări incluzând hemisuccinați, fosfat esteri, dimetilaminoacetați, și fosforiloximetiloxycarbonili, urmând procedee cum ar fi cele prezentate în Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Derivații carbat ai grupărilor hidroxi și amino pot da de asemenea promedicamente. Derivații carbonat, sulfonat esteri, și sulfat esteri grupărilor hidroxil pot furniza de asemenea promedicamente. Derivatizarea grupărilor hidroxil ca (aciloxi)metil și (aciloxi)etil eteri, în care gruparea acil poate fi un alchil ester, substituit opțional cu una sau mai multe funcțiuni eter, amină, sau acid carboxilic, sau unde gruparea acil este un aminoacid ester așa cum s-a descris mai sus, este de asemenea utilă pentru a da promedicamente. Promedicamentele de acest tip pot fi preparate așa cum s-a descris în Robinson et al., J Med Chem. 1996, 39 (1), 10-18. Aminele libere pot fi de asemenea derivatizate ca amide, sulfonamide sau fosfonamide. Toți acești radicali promedicament pot încorpora grupări incluzând funcțiuni de eter, amină, și acid carboxilic.

Prezenta divulgare se referă de asemenea la metaboliți activi farmaceutic ai compușilor cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)), care pot fi de asemenea utilizați în metodele din divulgare. Un „metabolit activ farmaceutic” înseamnă un produs al metabolismului corpului, activ farmacologic, dintr-un compus cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE) dacă este cazul) sau o sare a acestuia. Promedicamentele și metaboliții activi ai unui compus pot fi determinați utilizând tehnici de rutină cunoscute sau disponibile în domeniu. Vezi, de exemplu, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); și Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., ed., Harwood Academic Publishers, 1991).

Compușii cu Formula (I) (precum și cu Formulele (IA) și (IE)) și sărurile lor acceptabile farmaceutic, promedicamentele acceptabile farmaceutic, și metaboliții activi farmaceutic din prezenta divulgare sunt utili ca modulatori ai receptorului AMPA în metodele din divulgare. Ca astfel de modulatori, compușii pot acționa ca antagoniști, agoniști, sau agoniști inverși. Termenul „modulatori” include atât inhibitori cât și activatori, unde „inhibitori” se referă la compuși care scad, previn, inactivează, desensibilizează, sau reglează negativ expresia sau activitatea receptorului AMPA, și „activatori” sunt compuși care cresc, activează, facilitează, sensibilizează, sau reglează pozitiv expresia sau activitatea receptorului AMPA.

Termenul „vehicul acceptabil farmaceutic” se referă la un diluant, adjuvant, excipient sau purtător cu care un compus al invenției este administrat. Un „excipient acceptabil farmaceutic” se referă la o substanță care este netoxică, tolerabilă biologic, și altfel adecvată biologic pentru administrare la un subiect, cum ar fi o substanță inertă, adăugată la o compoziție farmacologică sau altfel utilizată ca vehicul, purtător, sau diluant pentru a facilita administrarea unui agent și care este compatibil cu acesta. Exemplele de excipienți includ carbonat de calciu, fosfat de calciu, diferite zaharuri și tipuri de amidon, derivați de celuloză, gelatină, uleiuri vegetale, și polietilen glicoli.

Termenul „subiect” include oameni. Termenii „om”, „pacient”, și „subiect” sunt utilizați interschimbabil în acest document.

Termenul „tratare” sau „tratament” al oricărei boli sau tulburări se referă, într-o realizare, la ameliorarea bolii sau tulburării (adică, oprirea sau reducerea dezvoltării bolii sau cel puțin a unuia dintre simptomele clinice ale acesteia). Într-o altă realizare „tratare” sau „tratament” se referă la ameliorarea cel puțin a unui parametru fizic, care nu se pot discerne de către subiect. În încă o altă realizare, „tratare” sau „tratament” se referă la modularea bolii sau tulburării, fie fizic, (de exemplu, stabilizarea unui simptom discernibil), fiziologic, (de exemplu, stabilizarea unui parametru fizic), sau ambele. În încă o altă realizare, „tratare” sau „tratament” se referă la întârzierea debutului bolii sau tulburării.

În metodele de tratament în conformitate cu divulgarea, o cantitate eficientă terapeutică dintr-un agent farmaceutic conform invenției este administrată la un subiect care suferă de, sau este diagnosticat ca având o astfel de boală, tulburare, sau afecțiune. O „cantitate eficientă terapeutică” înseamnă o cantitate sau doză suficientă pentru a aduce în general beneficiul terapeutic sau profilactic dorit la pacienții care au nevoie de un astfel de tratament pentru boala, tulburarea sau afecțiunea desemnată. Cantitățile sau dozele eficiente de compuși conform prezentei invenții pot fi stabilite prin metode de rutină, cum ar fi modelarea, studii de creștere a dozei sau studii clinice și luând în considerare factorii de rutină, de exemplu, modul sau calea de administrare sau

de livrare a medicamentului, farmacocineticele compusului, severitatea și cursul bolii, tulburării, sau afecțiunii, terapia anterioară sau în curs de desfășurare a subiectului, starea de sănătate a subiectului și răspunsul la medicamente, și aprecierea medicului curant. Un exemplu de doză este in intervalul de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 200 mg de compus pe kg de greutate corporală a subiectului pe zi, preferabil aproximativ 0,05 până la 100 mg/kg/zi, sau aproximativ 1 până la 35 mg/kg/zi, în unități de dozare unice sau divizate (de exemplu, BID, TID, QID). Pentru un om de 70 kg, un interval ilustrativ pentru o doză adecvată este de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 7 g/zi, sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 2,5 g/zi.

„Compușii prezentei invenții”, și expresiile echivalente, se intenționează să cuprindă compușii cu Formula (I) așa cum s-a descris în acest document, expresie care include sărurile și solvații acceptabili farmaceutic, de exemplu, hidrații, acolo unde contextul permite acest lucru. În mod similar, referirea la intermediari, indiferent dacă sunt sau nu revendicați, este menită să cuprindă sărurile și solvații lor, acolo unde contextul permite acest lucru.

Odată ce s-a produs ameliorarea bolii, tulburării sau stării pacientului, doza poate fi ajustată pentru tratament preventiv sau de întreținere. De exemplu, doza sau frecvența administrării, sau ambele, poate fi redusă în funcție de simptome, la un nivel la care se menține efectul terapeutic sau profilactic dorit. Desigur, dacă simptomele au fost ameliorate la un nivel adecvat, tratamentul poate înceta. Cu toate acestea, pacienții pot necesita tratament intermitent pe termen lung la orice reapariție a simptomelor.

În plus, compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu ingrediente active suplimentare în tratamentul afecțiunilor de mai sus. Ingredientul activ suplimentar poate fi co-administrat separat cu un compus al invenției sau inclus cu un astfel de agent într-o compoziție farmaceutică conform invenției. Într-o realizare exemplară, ingredientul activ suplimentar este dintre cei cunoscuți sau descoperiți ca fiind eficienți în tratamentul afecțiunilor, tulburărilor, sau bolilor mediate de activitatea orexinului, cum ar fi un alt modulator al orexinei sau un compus activ împotriva unei alte ținte asociate cu afecțiunea, tulburarea sau boala particulară. Combinația poate servi la creșterea eficacității (de exemplu, incluzând în combinație un compus care potențează activitatea sau eficacitatea unui agent activ conform invenției), scăderea unuia sau mai multor efecte secundare, sau scăderea dozei necesare de agent activ conform invenției.

Compușii invenției sunt utilizați, singuri sau în combinație cu unul sau mai mulți ingrediente active suplimentari, pentru a formula compoziții farmaceutice conform invenției. O compoziție farmaceutică conform invenției cuprinde: (a) o cantitate eficientă de cel puțin un compus conform invenției; și (b) un excipient acceptabil farmaceutic.

Formele de livrare ale compozițiilor farmaceutice care conțin una sau mai multe unități de dozare ale agenților activi pot fi preparate utilizând excipienți farmaceutici adecvați și tehnici de compunere cunoscute sau care devin disponibile celor calificați în domeniu. Compozițiile pot fi administrate în metodele din divulgare printr-o cale de livrare adecvată, de exemplu, pe cale orală, parenterală, rectală, topică sau oculară, sau prin inhalare.

Prepararea poate fi în formă de tablete, capsule, pliculețe, drajee, pulberi, granule, pastile, pulberi pentru reconstituire, preparări lichide, sau supozitoare. Preferabil, compozițiile sunt formulate pentru perfuzie intravenoasă, administrare topică, sau administrare orală.

Pentru administrare orală, compușii invenției pot fi furnizați în formă de tablete sau capsule, sau ca soluție, emulsie, sau suspensie. Pentru a prepara compozițiile orale, compușii pot fi formulați pentru a da o doză de, de exemplu, de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 100 mg/kg zilnic, sau de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 35 mg/kg zilnic, sau de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10 mg/kg zilnic. De exemplu, o doză totală zilnică de aproximativ 5 mg până la 5 g zilnic poate fi realizată prin dozare o dată, de două ori, trei, sau de patru ori pe zi.

Tabletele orale pot include un compus conform invenției amestecat cu excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi diluanți inerti, agenți de dezintegrare, agenți de legare, agenți de lubrifiere, agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de conservare. Umpluturile inerte adecvate includ carbonat de sodiu și calciu, fosfat de sodiu și calciu, lactoză, amidon, zahăr, glucoză, metil celuloză, stearat de magneziu, manitol, și sorbitol. Excipienții orali lichizi exemplari includ etanol, glicerol, și apă. Amidonul, polivinil-pirolidona (PVP), amidon glicolatul de sodiu, celuloza microcristalină, și acidul alginic sunt agenți de dezintegrare adecvați. Agenții de legare pot include amidon și gelatină. Agentul de lubrifiere, dacă este prezent, poate fi stearat de magneziu, acid stearic sau talc. Dacă se dorește, tabletele pot fi acoperite cu un material cum ar fi monostearat de gliceril sau distearat de gliceril pentru a întârzia absorbție în tractul gastrointestinal, sau pot fi acoperite cu o acoperire enterică.

Capsulele pentru administrare orală includ capsule de gelatină tari și moi. Pentru a prepara capsule de gelatină tari, compușii invenției pot fi amestecați cu un diluant solid, semi-

solid, sau lichid. Capsulele moi de gelatină pot fi preparate prin amestecarea compusului invenției cu apă, un ulei cum ar fi ulei de arahide sau ulei de măsline, parafină lichidă, un amestec de mono și di-gliceride de acizi grași cu catenă scurtă, polietilen glicol 400, sau propilen glicol.

Lichidele pentru administrare orală pot fi în formă de suspensii, soluții, emulsii sau siropuri sau pot fi liofilizate sau prezentate ca produs uscat pentru reconstituire înainte de utilizare, cu apă sau alt vehicul adecvat. Astfel de compoziții lichide pot conține opțional: excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi agenți de punere în suspensie (de exemplu, sorbitol, metil celuloză, alginat de sodiu, gelatină, hidroximetilceluloză, carboximetilceluloză, și gel de stearat de aluminiu); vehicule neapoase, de exemplu, ulei (de exemplu, ulei de migdale sau ulei de cocos fracționat), propilen glicol, alcool etilic, sau apă; conservanți (de exemplu, p-hidroxibenzoat de metil sau de propil sau acid sorbic); agenți de umectare cum ar fi lecitină; și, dacă se dorește, agenți de aromatizare sau de colorare.

Agenții activi ai acestei invenții pot fi de asemenea administrați pe căi neorale. De exemplu, compozițiile pot fi formulate pentru administrare rectală ca supozitoare. Pentru utilizare parenterală, incluzând căi intravenoase, intramusculare, intraperitoneale, sau subcutanate, compușii invenției pot fi furnizați în soluții sau suspensii apoase sterile, tamponate la un pH și izotonicitate adecvate sau în ulei acceptabil parenteral. Vehiculele apoase adecvate includ soluție Ringer și clorură de sodiu izotonică. Astfel de forme vor fi prezentate în formă de doză unică cum ar fi fiole sau dispozitive de injecție de unică folosință, în forme multi-doză cum ar fi fiole din care doza adecvată poate fi sustrasă, sau într-o formă solidă sau pre-concentrată care poate fi utilizată pentru a prepara o formulare injectabilă. Dozele ilustrative de perfuzie pot varia de la aproximativ 1 la 1000 .mu./kg/minut de compus, amestecat cu un purtător farmaceutic pe o perioadă cuprinsă între câteva minute și câteva zile.

Pentru administrare topică, compușii pot fi amestecați cu un purtător farmaceutic la o concentrație de aproximativ 0,1% până la aproximativ 10% medicament raportat la vehicul. Un alt mod de administrare a compușilor invenției poate utiliza o formulare plasture pentru a afecta livrarea transdermică. Compușii invenției pot fi administrați alternativ în metode din această divulgare prin inhalare, pe căi nazale sau orale, de exemplu, într-o formulare spray conținând de asemenea un purtător adecvat.

Compușii exemplari utili în metodele din divulgare vor fi descriși acum prin referire la schemele de sinteză ilustrative pentru prepararea lor generală de mai jos și la exemplele specifice care urmează. Artizanii vor recunoaște că, pentru a obține diferiți compuși din acest document, materiile prime pot fi selectate în mod adecvat, astfel încât substituenții doriți în final să fie purtați prin schema de reacție cu sau fără protejare, ca adecvați pentru a da produsul dorit. Alternativ, poate fi necesar sau dezirabil să se utilizeze, în locul substituentului dorit în final, o grupare adecvată care poate fi purtată prin schema de reacție și înlocuită cu substituentul dorit, ca adecvat. În afară de cazul când s-a specificat altfel, variabilele sunt așa cum s-au definit mai sus referitor la Formula (I), precum și la Formulele (IA)-(IE). Reacțiile pot fi efectuate între punctul de topire și temperatura de reflux a solventului, și preferabil între 0 °C și temperatura de reflux a solventului. Reacțiile pot fi încălzite utilizând încălzirea convențională sau încălzirea cu microunde. Reacțiile pot fi efectuate de asemenea peste temperatura normală de reflux a solventului, în vase de presiune etanșate.

Abrevieri

Tabelul 3. Abrevierile și acronimele utilizate în acest document includ următoarele.

Tabelul 3

Termen	Acronim/Abreviere
2-Metiltetrahidrofuran	2-Me-THF
Anhidridă acetică	Ac ₂ O
Acetonitril	ACN, MeCN
Acid acetic	AcOH
Azobisisobutironitrile	AIBN
2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil	BINAP
5-(Di- <i>terf</i> -butilfosfino)-13',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol	BippyPhos
<i>terf</i> -butilcarbamoil	BOC
Hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxitri(dimetilamino)-fosfoniu	BOP
[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladiu(II) metansulfonat de [2-(di-1-	pre-catalizator

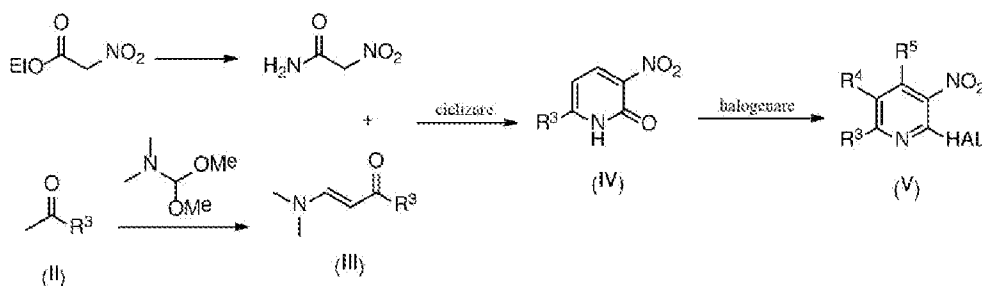
Termen	Acronim/Abreviere
adamantilfosfino)-2',4',6'-triizopropil-3,6-dimetoxibifenil]	BrettPhos Pd de generația a treia
1,1'-Carbonildiimidazol	CDI
Pământ de diatomee	Celite 545, Celite®
Acetat de cupru(II)	Cu(OAc) ₂
Trifluorură de (dietilamino)sulf	DAST
2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil	DavePhos
Di- <i>terț</i> -butil azodicarboxilat	DBAD
<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimidă	DCC
Diclorețan	DCE
Clorură de metilen, diclorometan	DCM
Trifluorură de bis(2-metoxietil)aminosulf	Deoxo-Fluor®
1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-onă	Dess-Martin periodinan
Hidruură de diizobutilaluminu	DIBAL, DIBAL-H
<i>N,N</i> -Diizopropiletilamină	DIPEA, DIEA, bază Hunig
<i>N,N</i> -Dimetilformamidă	DMF
Dimetil sulfoxid	DMSO
Deutero-dimetil sulfoxid	DMSO- <i>d</i> ₆
Difenilfosfino ferocen	dppf
Di- <i>terț</i> -butilfosfino ferocen	dtbpf
1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă	EDCI, EDC, EDAC
Ionizare Electrospray	ESI
Bromură de etil magneziu	EtMgBr
Acetat de etil	EtOAc, sau EA, sau AcOEt
Etanol	EtOH
Flash Cromatografie pe coloană	FCC
1,4-Dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridincarboxilat de dietil	Hantzsch Ester
Hexafluorofosfat de 2-(1H-9-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminiu	HATU
Acid acetic	HOAc
1-Hidroxi-7-azabenzotriazol	HOAT, HOAt
1-Hidroxi-benzotriazol	HOBt
Cromatografie de lichide de înaltă performanță	HPLC
Alcool izopropilic	IPA
Bromură de izopropil magneziu	i-PrMgBr
Acetat de potasiu	KOAc
Hidruură de litiu aluminu	LAH
Litiu hexametildisililazidă	LHMDS
Acid <i>meta</i> -cloroperoxibenzoic	mCPBA sau MCPBA
Bromură de metil magneziu	MeMgBr

Termen	Acronim/Abreviere
Deterometanol	MeOD- <i>d</i> ₄
Metanol	MeOH
Clorură de mesil, Clorură de metansulfonil	MsCl
Ditionit de sodiu	Na ₂ S ₂ O ₄
<i>terf</i> -Butoxid de sodiu	NaOtBu
<i>N</i> -Bromosuccinimidă	NBS
<i>N</i> -Metilmorfolină	NMM
Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)	Pd(PPh ₃) ₄
Tris(dibenzilidenacetone)(dipaladiu (0))	Pd ₂ (dba) ₃
[1,1'-Bis(di- <i>terf</i> -butilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(III)	PdCl ₂ (dtbpf)
Diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) Paladiu(II)bis(trifenilfosfin)diclorură,	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂
Oxiclorură de fosfor	POCl ₃
Trifenilfosfină	PPh ₃
Precipitat	ppt
Acid <i>p</i> -toluensulfonic	<i>p</i> -TsOH, PTSA
Tribromură de piridiniu	Py ⁺ Br ₃ ⁻
bis(Tetrafluoroborat) de N-clorometil-N-fluorotrietilendiamoniu	Selectfluor®
Clorură de 2-(trimetilsilil)-etoximetil	SEM-Cl
[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil acetal	SEM
Cromatografie în fluid supercritic	SFC
Clorură de tionil	SOCh
Fluorură de tetrabutilamoniu	TBAF
Trietil amină	TEA
Acid trifluoroacetic	TFA
Anhidridă trifluoroacetică	TFAA
Tetrahidrofuran	THF
Tetrahidropiran	THP
4,5-bis(Difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten	XantPhos
2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil	XPhos

EXAMPLE PREPARATIVE

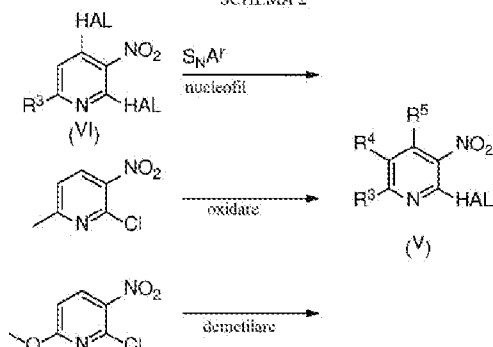
Compușii exemplari utili în metodele de divulgare vor fi acum descriși prin referire la schemele de sinteză de mai jos, ilustrative pentru prepararea lor generală și la exemplele specifice de urmat.

SCHEMA 1



- In conformitate cu SCHEMA 1, 2-piridonele substituite cu Formula (IV) sau halopiridinele substituite cu Formula (V) sunt disponibile comercial sau accesibile prin sinteză.
- Adăugarea de 2-nitroacetamidă la un substrat carbonil α,β -nesaturat adecvat cu Formula (III) furnizează un compus 2-piridonă cu Formula (IV). 2-Nitroacetatul de etil reacționează cu hidroxid de amoniu la temperatura camerei pentru o perioadă de 3-4 zile pentru a furniza 2-nitroacetamidă. O enamino cetonă cu Formula (III), unde R^3 este -cicloalchil C_{3-8} , sau alchil C_{1-5} , este preparată prin reacția 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanaminei cu o cetonă substituită adecvat disponibilă comercial sau accesibilă prin sinteză, cu Formula (II), acid *p*-toluensulfonic (*p*-TsOH), la temperaturi care variază de la 80-100 °C, pentru o perioadă de 12-24 h. Intr-o metodă preferată 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamin cetona reacționează cu 1-ciclopropiletanonă, acid *p*-toluensulfonic la 100 °C timp de 16 h. Un compus 2-piridonă cu Formula (IV) este preparat prin reacția 2-nitroacetamidei cu o enamino cetonă cu Formula (III), unde R^3 este -cicloalchil C_{3-8} , în prezență de acetat de piperidiniu, într-un solvent adecvat cum ar fi apă, la temperatura camerei pentru o perioadă de 12-20 h. Halogenarea unui compus 2-piridonă cu Formula (IV) este obținută sub condiții de clorurare cunoscute unei persoane calificate în domeniu, furnizând o cloropiridină substituită cu Formula (V). De exemplu, prin reacția unui compus cu Formula (IV) cu un agent de clorurare cum ar fi $POCl_3$, $SOCl_2$, PCl_5 , cu sau fără un solvent adecvat cum ar fi DMF, la temperaturi care variază de la 60- 100 °C, pentru o perioadă de 12 - 20 h. Intr-o metodă preferată, agentul de clorurare este $POCl_3$.

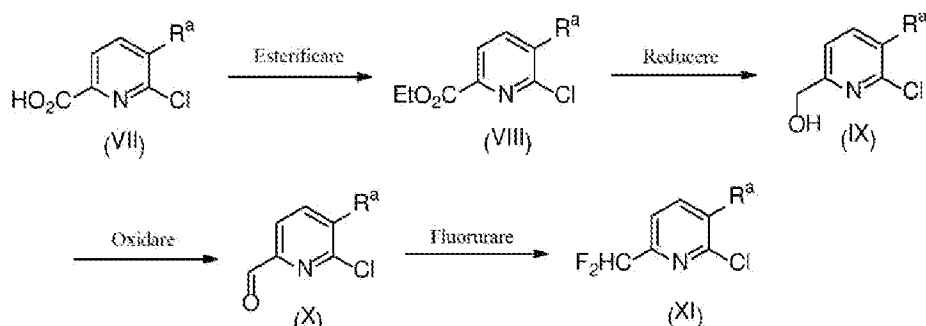
SCHEMA 2



- In conformitate cu SCHEMA 2, halopiridinele substituite sunt modificate pentru a furniza un compus cu Formula (V). Intr-un exemplu specific, 2,4-difluoro-3-nitropiridină reacționează cu un nucleofil adecvat cum ar fi o alchilamină sau heterocicloalchilamină, într-un solvent adecvat cum ar fi DMF, THF, o temperatură care variază de la 60-100 °C, pentru o perioadă de 12 - 20 h, pentru a furniza un compus cu Formula (V) unde R^5 este (-N(alchil C_{1-5}) $_2$) sau heterocicloalchilamină (morfolină) și R^3 este H. Intr-o metodă preferată, nucleofilul este morfolină și solventul este DMF. Într-un alt exemplu, 2,4-dicloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridina reacționează cu un nucleofil adecvat cum ar fi o alchilamină (-N(alchil C_{1-5}) $_2$) sau alcoolamină (-N(CH $_3$)(CH $_2$ CH $_2$ OH)), într-un solvent adecvat cum ar fi EtOH, la temperaturi care variază de la 0 °C la rt, pentru a furniza un compus cu Formula (V) unde R^5 este - N(alchil C_{1-5}) $_2$ sau -N(CH $_3$)(CH $_2$ CH $_2$ OH), și R^3 este -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} sau H. Intr-o metodă preferată, nucleofilul este 2-(metilamino)etan-1-ol și solventul este EtOH. 2-Cloro-6-metil-3-nitropiridină este oxidat cu un agent de oxidare adecvat cum ar fi dicromat de sodiu dehidrat într-un solvent cum ar fi H $_2$ SO $_4$, la temperaturi care variază de la temperatura camerei până la 50 °C, pentru o perioadă de 12-16 h, furnizează un compus cu Formula (V), unde R^3 este -CO $_2$ H, și o persoană calificată în domeniu recunoaște că acidul poate fi în continuare transformat într-o grupare de amidă, ester sau alchil. 2-Cloro-6-metoxi-3-nitropiridina este demetilată, utilizând condiții

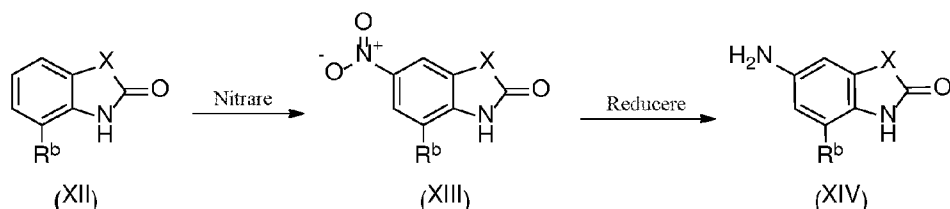
cunoscute unei persoane calificate in domeniu, pentru a furniza un compus cu Formula (V), unde R^3 este -OH.

SCHEMA 3



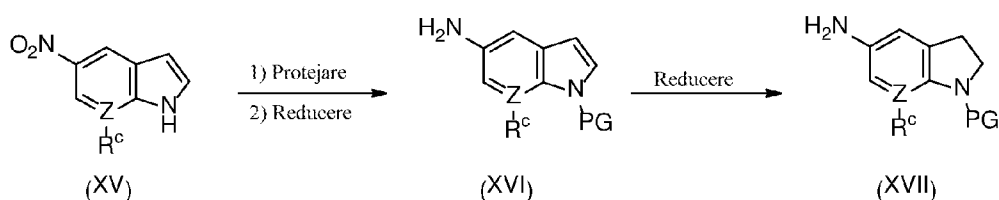
- 5 In conformitate cu SCHEMA 3, un compus cu Formula (VII), unde R^a este NO_2 , este esterificată în condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu, pentru a furniza un compus cu Formula (VIII). De exemplu, reacția acidului 6-cloro-5-nitropicolinic cu un acid cum ar fi acid *p*-toluensulfonic, într-un solvent cum ar fi EtOH, la temperaturi care variază de la 60- 85 °C, pentru o perioadă de 12- 24 h furnizează 6-cloro-5-nitropicolinat de etil. Un compus cu Formula (VIII), unde R^a este NO_2 , este redus cu un agent reducător cum ar fi DIBAL, NaBH_4 , într-un solvent adecvat cum ar fi THF la temperaturi care variază de la 0- 30 °C, pentru o perioadă de 1-3 h, pentru a furniza un compus cu Formula (IX). Într-o metodă preferată, agentul reducător este DIBAL. Un compus cu Formula (IX), unde R^a este $-\text{NO}_2$ sau $-\text{Br}$, este oxidat cu un agent de oxidare cum ar fi Dess-Martin periodinan, într-un solvent cum ar fi DCM, la temperatura camerei, pentru o perioadă de 1-3 h, pentru a furniza un compus cu Formula (X). Un compus cu Formula (X), unde R^a este $-\text{NO}_2$ sau $-\text{Br}$, este fluorurat cu un agent de fluorurare cum ar fi DAST, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, la temperaturi care variază de la -50- 35 °C, pentru o perioadă de 30-90 minute pentru a furniza un compus cu Formula (XI).

SCHEMA 4



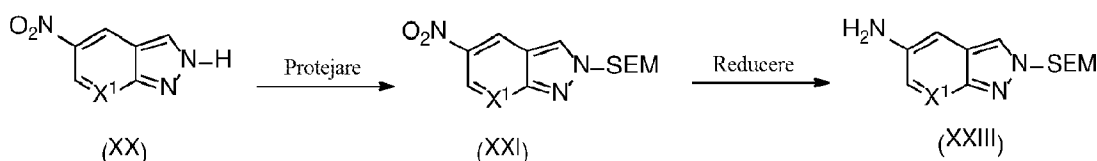
- 20 In conformitate cu SCHEMA 4, un compus cu Formula (XII), unde R^b este halo sau alchil_{1-5} și X este C, N, O sau S, este nitrat în condiții cunoscute unei persoane calificate in domeniu. De exemplu, reacția unui compus cu Formula (XII), cu un agent de nitrare cum ar fi HNO_3 fumans, într-un solvent cum ar fi H_2SO_4 , la temperaturi care variază de la -50 °C la temperatura camerei, pentru o perioadă de 30 minute, furnizează un compus nitro cu Formula (XIII). Reducerea unui compus nitro cu Formula (XIII) este obținută cu un agent reducător cum ar fi zinc praf într-o soluție aq. de NH_4Cl , Pd/C sub o atmosferă de H_2 (balon); într-un solvent adecvat cum ar fi EtOH, MeOH, la temperaturi care variază de la 20 - 70 °C, pentru o perioadă de 2-4 h pentru a furniza un compus amino cu Formula (XIV), unde R^b este halo sau $-\text{alchil}_{1-5}$ și X este C, N, O sau S. În unele cazuri, o grupare de protecție este instalată pe un compus cu Formula (XIII) înainte de reducerea grupării nitro.

SCHEMA 5



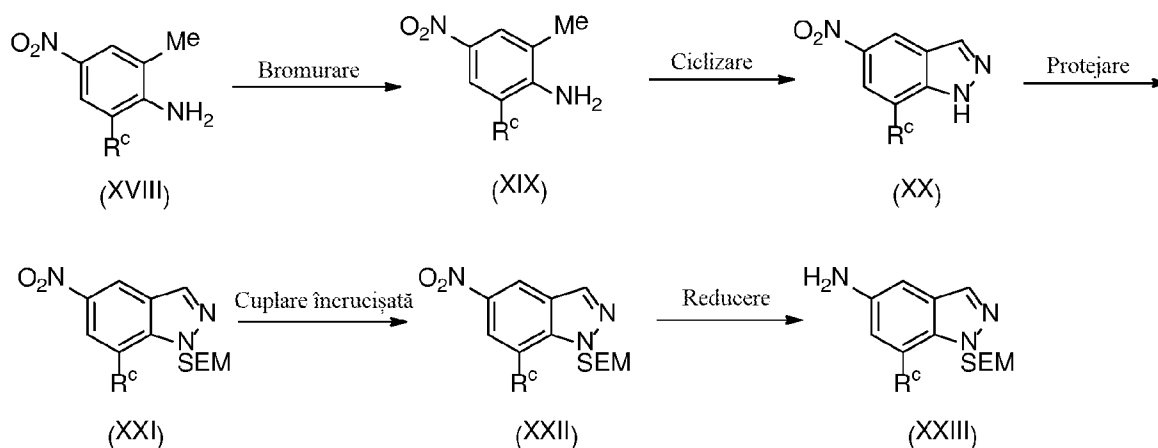
In conformitate cu SCHEMA 5, un compus cu Formula (XVII), unde Z este C-R^c sau N, și R^c este H, halo sau alchilC₁₋₅, este accesibil dintr-un compus cu Formula (XV). Protejarea unui compus cu Formula (XV) cu o grupare de protecție (PG) adecvată este obținută cu Boc₂O, într-un solvent cum ar fi THF, DMF, la temperaturi care variază de la 0-20° C, pentru o perioadă de 1-3 h. Reducerea ulterioară a grupării nitro cu un agent reducător cum ar fi, Pd/C sub o atmosferă de H₂ (balon); într-un solvent adecvat cum ar fi THF, EtOH, MeOH, la temperatura camerei, pentru o perioadă de 12-24 h, furnizează un compus amino cu Formula (XVI). Accesul la compusul indolină cu Formula (XVII), unde Z este C-R^c, și R^c este H, halo sau alchilC₁₋₅, este obținut printr-o reducere în continuare, cu un agent reducător cum ar fi Pd/C sub o atmosferă de H₂ (balon); într-un solvent adecvat cum ar fi EtOH, MeOH, la temperatura camerei, pentru o perioadă de 12-24 h.

SCHEMA 6



In conformitate cu SCHEMA 6, un compus cu Formula (XXIII), unde X¹ este C- R^c sau N, R^c este H, -Cl, -CH₃, este accesibil în două etape de la un compus cu Formula (XX). Într-o primă etapă, protecția unui compus cu Formula (XX) cu o grupare de protecție adecvată cum ar fi SEM, furnizează un compus cu Formula (XXI). De exemplu, reacția 5-nitro-1H-indazolului cu o bază cum ar fi NaH, și o grupare de protecție (PG) cum ar fi SEM-Cl, într-un solvent cum ar fi DMF, la temperaturi care variază de la 0 °C la temperatura camerei, pentru o perioadă de 1-3 h furnizează 5-nitro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol și 5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. Într-o a doua etapă, reducerea unui compus nitro cu Formula (XXI) cu un agent reducător adecvat cum ar fi Pd/C, într-un solvent cum ar fi EtOH, la temperatura camerei, pentru o perioadă de 12-24 h furnizează un compus cu Formula (XXIII). În etapa de protecție, gruparea de protecție SEM poate merge fie pe azot în inelul de 5-membri.

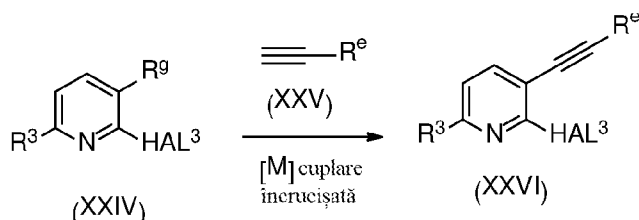
SCHEMA 7



In conformitate cu SCHEMA 7, un compus cu Formula (XVIII), unde R^c este H, halo sau alchilC₁₋₅, este disponibil comercial sau accesibil prin sinteză. Un compus cu Formula (XXIII), unde R^c este alchilC₁₋₅, este accesibil de la un compus cu Formula (XVIII), unde R^c este H. Bromurarea unui compus cu Formula (XVIII) cu un agent de bromurare cum ar fi brom, sub condiții acide, cum ar fi acid acetic, la temperaturi care variază de la 0 °C la temperatura camerei, pentru o perioadă de 30 minute până la 1 h furnizează un compus anilină cu Formula (XIX), unde R^c este Br. Un compus disponibil comercial sau accesibil prin sinteză cu Formula (XIX), unde R^c este H, halo sau alchilC₁₋₅, suferă nitrozare urmată de ciclizare, sub condiții acide, cum ar fi acid acetic și nitrit de sodiu, într-un solvent cum ar fi apă, la temperaturi care variază de la 0-20 °C, pentru o perioadă de 30 min până la 1 h pentru a furniza un compus cu Formula (XX). Protejarea, urmată de reducerea unui compus cu Formula (XX), așa cum s-a descris anterior, cand R^c este H, halo sau alchilC₁₋₄ dau un compus cu Formula (XXIII).

Intr-un alt exemplu, o etapă de cuplare încrucișată a unui compus cu Formula (XX), unde R^c este halo, permite introducerea unui nou substituent. De exemplu, reacția 7-bromo-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazolului sub o reacție de cuplare încrucișată mediată de un metal cu o anhidridă alchil boronică, cum ar fi trimetilboroximă, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi $Pd(PPh_3)_4$, o bază cum ar fi Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , într-un solvent adecvat cum ar fi 1,4-dioxan, DMF, la temperaturi care variază de la temperatura camerei până la 105 °C, pentru o perioadă de 16 h furnizează 7-metil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol, un compus cu Formula (XXII), unde R^c este $-CH_3$.

SCHEMA 8

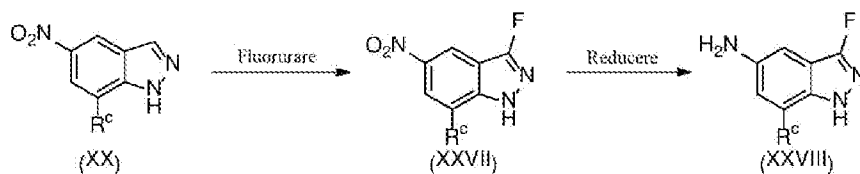


În conformitate cu SCHEMA 8, un compus disponibil comercial sau accesibil prin sinteză cu Formula (XXIV) unde R^3 este H, halo, alchil $_{1-5}$, alcoxi $_{1-5}$, sau haloalchil $_{1-5}$, R^9 este $-Br$ sau I , și HAL^3 este $-Br$ sau $-Cl$, reacționează într-o reacție de cuplare încrucișată mediată de metal cu o alchină terminală cu Formula (XXV), unde R^e este alchil $_{1-5}$, haloalchil $_{1-5}$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)(CH_3)$, cicloalchil $_{3-8}$, tetrahidrofuran, $-CH_2O$ -tetrahidropiran, sau fenil, 4-fluorofenil, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi $PdCl_2(Ph)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, o amină bazică cum ar fi Et_3N , într-un solvent adecvat cum ar fi 1,4-dioxan, DMF, la temperaturi care variază de la 50 până la 100 °C, pentru o perioadă de 16 până la 40 h, pentru a furniza un compus cu Formula (XXVI), unde R^3 este H, halo, alchil $_{1-5}$, alcoxi $_{1-5}$, sau haloalchil $_{1-5}$, R^e este alchil $_{1-5}$, haloalchil $_{1-5}$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)(CH_3)$, cicloalchil $_{3-8}$, tetrahidrofuran, $-CH_2O$ -tetrahidropiran, fenil, sau 4-fluorofenil, și HAL^3 este $-Br$ sau $-Cl$.

Un compus cu Formula (XXIV), unde R^3 este H, halo, alchil $_{1-5}$, alcoxi $_{1-5}$, sau haloalchil $_{1-5}$, HAL^3 este $-Br$ sau $-Cl$, și R^9 este H sau $-OH$, unde R^9 este transformat într-un halogen sau triflat (OTf), prin metode cunoscute de o persoană calificată în domeniu, la un compus cu Formula (XXIV). Un compus cu Formula (XXIV), unde R^3 este H, halo, alchil $_{1-5}$, alcoxi $_{1-5}$, sau haloalchil $_{1-5}$, HAL^3 este $-Br$ sau $-Cl$, și R^9 este $-Br$, $-I$, $-OTf$, reacționează sub condiții de cuplare încrucișată mediată de metal cu o alchină terminală cu Formula (XXV) așa cum s-a descris mai sus pentru a da un compus cu Formula (XXVI).

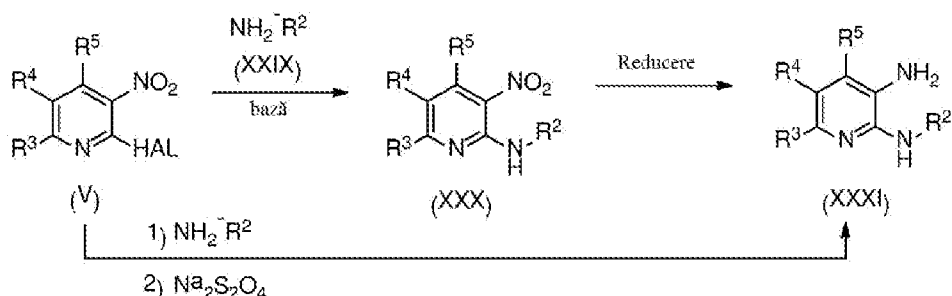
Alternativ, un compus cu Formula (XXIV), unde R^3 este H, halo, alchil $_{1-5}$, alcoxi $_{1-5}$, sau haloalchil $_{1-5}$, HAL^3 este $-Br$ sau $-Cl$, și R^9 este $-I$, poate suferi o reacție Stille pentru a da un compus cu Formula (XXVI). De exemplu, 2-cloro-3-iodo-6-(trifluorometil)piridină, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi $Pd(PPh_3)_4$ unui co-catalizator cum ar fi CuI și unui alchil stanan, cum ar fi tributil(1-propinil)staniu, într-un solvent adecvat cum ar fi toluen, DMF la temperaturi care variază de la 50 până la 100 °C, pentru o perioadă de 16 h, pentru a furniza 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină.

SCHEMA 9



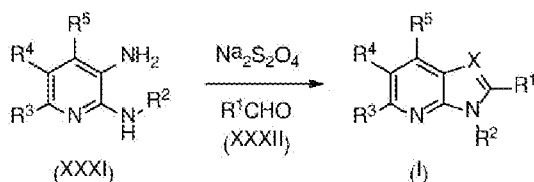
În conformitate cu SCHEMA 9, un compus cu Formula (XX), unde R^c este H, este fluorurat, cu un agent de fluorurare electofil cum ar fi Selectfluor®, într-un solvent cum ar fi acid acetic, cu un co-solvent cum ar fi ACN, cu încălzire la microunde până la 150 °C, pentru o perioadă de 30 min, pentru a furniza un compus cu Formula (XXVII). Un compus nitro cu Formula (XXVII) este redus în condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu, și descrise anterior, pentru a furniza un compus cu Formula (XXVIII), unde R^c este H.

SCHEMA 10



- In conformitate cu SCHEMA 10, o halopiridină substituită cu Formula (V), disponibilă comercial sau accesibilă prin sinteză, reacționează cu o amină disponibilă comercial sau accesibilă prin sinteză cu Formula (XXIX) în prezența unei baze cum ar fi DIEA, TEA, într-un solvent cum ar fi EtOH, DMF, THF, la temperaturi care variază de la 70 până la 110 °C, utilizând încălzirea convențională sau cu microunde, pentru a furniza un compus cu Formula (XXX). Așa cum s-a descris în schemele de mai sus, aminele cu Formula (XXIX) accesibile prin sinteză cuprind amine cu Formula (XIV), (XVI), (XVII), și (XXVIII); toate acestea pot fi sau nu protejate cu o grupare de protecție cum ar fi BOC sau SEM. Reducerea grupării nitro dintr-un compus cu Formula (XXX), utilizând metode descrise anterior, furnizează un compus cu Formula (XXXI). Într-o metodă alternativă, o halopiridină substituită cu Formula (V) reacționează cu o amină disponibilă comercial sau accesibilă prin sinteză cu Formula (XXIX) într-un solvent cum ar fi DMF, la o temperatură de aproximativ 110 °C, pentru o perioadă de 3 h, urmată de adăugare de ditionit de sodiu, cu încălzire suplimentară la o temperatură de aproximativ 110 °C, pentru o perioadă de 5 h, pentru a furniza un compus cu Formula (XXXI).

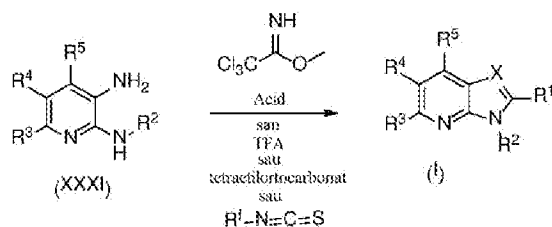
SCHEMA 11



- In conformitate cu SCHEMA 11, un compus cu Formula (XXXI), R^3 este H, halo, alchil_{1-5} , haloalchil $_{1-5}$, sau alcoxi $_{1-5}$, R^4 este H sau alchil $_{1-5}$, și R^5 este H, reacționează cu o aldehydă cu Formula (XXXII), unde R^1 este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, alchil $_{1-5}$, fenil, benzil, 4-fluorofenil, 2-clorofenil, cicloalchil $_{3-8}$, $-(\text{CH}_2)\text{cicloalchil}_{3-8}$, 6-fluoro-3-piridil, 2-fluoro-4-piridil, tetrahidropiran, tetrahidrofuran, pirazin-2-ilmetil, tienil, 2-furil, în prezență de ditionit de sodiu, într-un solvent adecvat cum ar fi DMF, la temperaturi care variază de la 80-120 °C, pentru o perioadă de 12-18 h pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N. În cazuri în care gruparea $\text{NH}_2\text{-R}^2$ utilizează o grupare de protecție, o etapă de deprotecare se adaugă la sfârșit pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N.

- Într-o metodă similară, un compus cu Formula (XXXI), reacționează cu o aldehydă cu Formula (XXXII) în prezența unui catalizator cum ar fi $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, într-un solvent cum ar fi AcOH, la o temperatură de aproximativ 40 °C, pentru o perioadă de aproximativ 2-5 h, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N.

SCHEMA 12



- In conformitate cu SCHEMA 12, un compus cu Formula (XXXI), unde R^3 este haloalchil $_{1-5}$, și R^4 și R^5 sunt H, reacționează cu 2,2,2-tricloroacetimidat de metil, într-un solvent

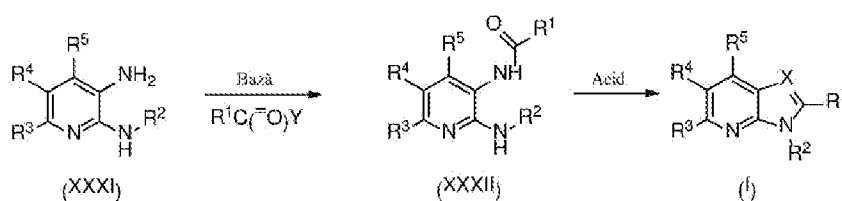
cum ar fi AcOH, pentru o perioadă de 12-18 h, la o temperatură de aproximativ rt până la 70 °C, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde R¹ este -CCl₃, R³ este haloalchilC₁₋₅, și R⁵ este H.

Intr-o metodă similară, un compus cu Formula (XXXI), unde R³ este haloalchilC₁₋₅, și R⁴ și R⁵ sunt H, reacționează cu acid trifluoroacetic (TFA), acid 2,2-difluoropropanoic, acid 2,2-difluoroacetic, acid 3,3,3-trifluoropropanoic, cu solventul nostru sau fără un solvent cum ar fi acid trifluorometansulfonic, la o temperatură de aproximativ 70 -120 °C, pentru o perioadă de 12-72 h, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, și R¹ este -haloalchilC₁₋₅.

Intr-o metodă similară, un compus cu Formula (XXXI), unde R³ este haloalchilC₁₋₅, și R⁴ și R⁵ sunt H, reacționează cu tetraetilortocarbonat pentru o perioadă de 12-18 h, la o temperatură de aproximativ rt până la 70 °C, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, și R¹ este -OCH₂CH₃.

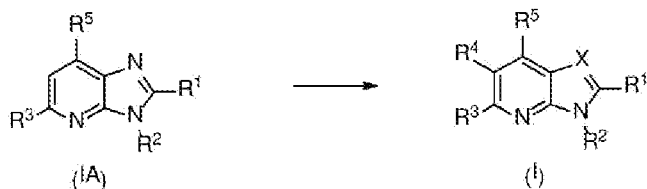
Intr-o metodă similară, un compus cu Formula (XXXI), unde R³ este haloalchilC₁₋₅, R⁴ și R⁵ sunt H, reacționează cu un compus izocianat cu Formula R^f-N=C=S, unde R^f este alchilC₁₋₅ sau cicloalchilC₃₋₈, un agent de cuplare cum ar fi dicitlohexil carbodiimidă, pentru o perioadă de 12-18 h, la o temperatură de aproximativ rt până la 70 °C, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, și R¹ este -NH(alchilC₁₋₅) sau -NH(cicloalchilC₃₋₈).

SCHEMA 13



În conformitate cu SCHEMA 13, un compus aminopiridină substituită cu Formula (XXXI), unde R³ este alchilC₁₋₅, haloalchilC₁₋₅, cicloalchilC₃₋₈, R⁴ este H, și R⁵ este H, sau alchilC₁₋₅, este acilat cu un acid activat substituit cu Formula R¹(C=O)Y, unde R¹ este alchilC₁₋₅, haloalchilC₁₋₅, cicloalchilC₃₋₈, fenil, sau heteroaril, și Y este -OH sau -Cl. De exemplu, un compus cu Formula (XXXI) reacționează cu un acid cu Formula R¹(C=O)Y în prezența unui agent de deshidratare cum ar fi HOBt/EDAC, CDI, HATU, HOAT, anhidridă propilfosonică (T₃P), o bază selectată adecvat cum ar fi DIPEA, TEA, într-un solvent cum ar fi toluen, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM, sau un amestec al acestora, pentru a da un compus cu Formula (XXXII). Intr-o realizare preferată în mod special un compus cu Formula (XXXII) este obținut utilizând agentul de deshidratare HATU, baza TEA, și solventul DMF. Într-o altă realizare, un compus cu Formula (XXXI) reacționează cu un acid cu Formula R¹(C=O)Y în prezență de NaH în DMF la 60 °C. Alternativ, un compus cu Formula (XXXI) reacționează cu o clorură acidă cu Formula R¹(C=O)Y în prezență de bază cum ar fi DIPEA, TEA, într-un solvent organic cum ar fi toluen, MeCN, EtOAc, DMF, THF, DCM, pentru a da un compus cu Formula (XXXII). Un compus cu Formula (XXXII) este ciclizat la un compus cu Formula (I), unde X este N, în prezența unui acid, cum ar fi acid acetic, la 80 °C timp de 16 h.

SCHEMA 14



In conformitate cu SCHEMA 14, un compus cu Formula (IA), unde R³ este alchilC₁₋₅, și R⁵ este H, este oxidat în condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu, pentru a da un compus cu Formula (I) unde R⁵ este -OH. De exemplu, reacția unui compus cu Formula (IA), unde R¹ este 4-fluorofenil, R² este benzo[d]tiazol-2(3H)-onă, R³ este -CH₃, R⁵ este H, este oxidat cu un agent de oxidare cum ar fi mCPBA, într-un solvent adecvat cum ar fi AcOH, la temperaturi care variază de la 100-130 °C, utilizând încălzirea convențională sau cu microunde, furnizează un compus cu Formula (I), unde X este N, și R⁵ este -OH.

Un compus cu Formula (IA), unde R¹ este haloalchilC₁₋₅, R³ este halo, R⁵ este H, reacționează într-o reacție de cuplare încrucișată catalizată de fier, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde R³ este alchilC₁₋₅. De exemplu, un compus cu Formula (IA), unde R³ este -Cl, reacționează cu un catalizator de fier adecvat cum ar fi fier (III) acetilacetonat (Fe(acac)₃), un

reactiv alchilmagneziu, un aditiv cum ar fi NMP, într-un solvent adecvat cum ar fi THF, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R³ este alchilC₁₋₅. Într-o metodă preferată, catalizatorul de fier este Fe(acac)₃.

Un compus cu Formula (IA), unde R³ este halo, reacționează cu o amină adecvată într-o reacție de deplasare nucleofilă în condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu. De exemplu, un compus cu Formula (IA), unde R³ este -F, reacționează cu un nucleofil cum ar fi piperidină, morfolină, -N(CH₃)₂, o bază cum ar fi DIEA, într-un solvent adecvat cum ar fi DMSO, la temperaturi care variază de la 90-120 °C, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R³ este piperidină.

Un compus cu Formula (IA), unde R³ și R⁵ sunt H, și R¹ este fenil, este difluorometilată pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R³ este -CHF₂, R⁵ este H, și R¹ este fenil; sau unde R³ este H, R⁵ este -CHF₂ și R¹ este fenil; sau unde R³ și R⁵ sunt H și R¹ este 4-difluorometilfenil. De exemplu, reacția unui compus cu Formula (IA), unde R³ și R⁵ sunt H, și R¹ este fenil, cu difluorometansulfinaț de zinc, hidroperoxid de *terț*-butil, într-un solvent adecvat cum ar fi DCE, DMSO, H₂O, sau un amestec al acestora, la o temperatură de aproximativ 50-100 °C, pentru o perioadă de 24-73 h. Într-o metodă similară, un compus cu Formula (IA) unde R³ și R⁵ sunt H, și R¹ este fenil, este alchilat utilizând bis((izopropilsulfonil)oxi)zinc în loc de difluorometansulfinaț de zinc, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R³ este H, R⁵ este -CH(CH₃)₂ și R¹ este fenil.

Un compus cu Formula (I) unde X este N, R³ este -CH₂OH, și R⁵ este H, este preparat dintr-un compus cu Formula (IA), unde R³ este -CO₂H, și R⁵ este H în două etape. Formula (IA), unde R³ este -CO₂H, și R⁵ este H mai întâi se esterifică, utilizând condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu. De exemplu, prin reacție cu un acid adecvat, cum ar fi p-TsOH, H₂SO₄, într-un solvent alcoolic adecvat cum ar fi MeOH, EtOH la temperaturi care variază de la 50-80 °C, pentru a furniza un compus cu Formula (IA), unde R³ este -CO₂alchilC₁₋₅, și R⁵ este H. Într-o a doua etapă, reducerea unui compus ester cu Formula (IA), unde R³ este -CO₂alchilC₁₋₅, și R⁵ este H cu un agent reducător adecvat cum ar fi LAH, într-un solvent adecvat cum ar fi THF, furnizează un compus cu Formula (I) unde X este N, R³ este -CH₂OH, și R⁵ este H.

Un compus cu Formula (I) unde X este N, R¹ este -CH₂CH₂CH₂OH, R³ este -haloalchilC₁₋₅, și R⁵ este H, este preparat dintr-un compus cu Formula (IA), unde R¹ este -CH₂CH₂CO₂CH₃, R³ este -haloalchilC₁₋₅, și R⁵ este H, utilizând condiții de reducere descrise anterior. Într-o metodă preferată, agentul reducător este LAH și solventul este THF.

Un compus cu Formula (I) unde R¹ este -C(=O)NH(alchilC₁₋₅), -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)azetidină, -C(=O)-pirolidină, sau -C(=O)NH-fenil, R³ este -haloalchilC₁₋₅, și R⁵ este H este preparat dintr-un compus cu Formula (IA), unde R¹ este haloalchilC₁₋₅, R³ este -haloalchilC₁₋₅, și R⁵ este H. De exemplu, un compus cu Formula (IA), unde R¹ este -CCl₃, reacționează cu o amină cum ar fi azetidină, anilină, -NH(alchilC₁₋₅)₂, o bază cum ar fi K₂CO₃, NaHCO₃, într-un solvent cum ar fi ACN, THF, DMF, H₂O, sau un amestec al acestora, la temperaturi care variază de la 65-90 °C, pentru o perioadă de 12-24 h, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R¹ este -C(=O)NH(alchilC₁₋₅), -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)azetidină, -C(=O)-pirolidină, sau -C(=O)NH-fenil. Într-o metodă similară, amina a fost ciclopropil amină, baza este TEA, și se adaugă un reactiv de cuplare cum ar fi HOBT.

Un compus cu Formula (IA) unde R² este substituit cu -Br, reacționează într-o reacție de cuplare încrucișată mediată de metal pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde R² este substituit cu -alchilC₁₋₅, -alchenilC₁₋₅, -CH=CH-CH₂OH, și fenil. De exemplu, 3-(7-bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina reacționează cu un acid fenil boronic, boronat ester, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi PdCl₂(dtbpf), Pd(PPh₃)₄, o bază cum ar fi K₃PO₄, Na₂CO₃ aq., într-un solvent adecvat cum ar fi 1,4-dioxan, DMF, sub încălzire cu microunde la 100 °C, pentru o perioadă de 30 min pentru a furniza un compus cu Formula (I), specific 3-(7-fenil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. Acolo unde boronat esterul are o grupare de protecție cum ar fi o THP instalată, o etapă de deprotejare după etapa de cuplare este necesară pentru a da un compus cu Formula (I). Într-un alt exemplu, 3-(7-bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina poate suferi o reacție Stille, cu tributilvinilstaniu, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi Pd(PPh₃)₄, într-un solvent adecvat cum ar fi toluen, sub încălzire cu microunde la 140 °C, pentru o perioadă de 45 min pentru a furniza un compus cu Formula (I), specific 2,5-bis(trifluorometil)-3-(7-vinil-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

Un compus cu Formula (IA), unde R¹ și R³ sunt haloalchilC₁₋₅, R⁵ este H, și R² este 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il, este oxidat în condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu, pentru a furniza N-oxidul compusului cu Formula (I), unde X este N, R¹ și R³ sunt haloalchilC₁₋₅, R⁵ este H, și R² este 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-oxid. De exemplu, 5-(2,5-bis(trifluorometil)-3H-

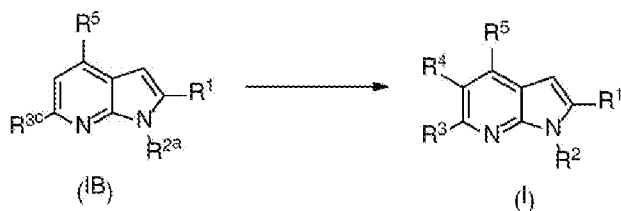
imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina reacționează cu H_2O_2 și TFAA, într-un solvent cum ar fi DCM, la temperaturi care variază de la 0 °C la temperatura camerei, pentru a furniza 5-(2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin 7-oxid.

Un compus cu Formula (IA), unde R^1 este cicloalchil C_{3-8} , R^3 este haloalchil C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 este benzo[d]tiazol-2(3H)-onă este alchilată cu un agent de alchilare cum ar fi MeI, o bază cum ar fi NaH, într-un solvent adecvat cum ar fi DMF, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R^1 este cicloalchil C_{3-8} , R^3 este haloalchil C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 este 3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă.

Un compus cu Formula (IA), unde R^1 este alchil C_{1-5} , R^3 este haloalchil C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 1H-indazol-5-il substituit cu -Br, este tritat, prin reacție cu Pd/C, ^3H gaz, într-un solvent adecvat cum ar fi EtOH, pentru o perioadă de 8-12 h, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R^1 este alchil C_{1-5} , R^3 este haloalchil C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 1H-indazol-5-il substituit cu ^3H .

Un compus cu Formula (IA), unde R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^3 este haloalchil C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 este substituit cu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$, este redus, sub condiții de hidrogenare cunoscute unei persoane calificate în domeniu, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^3 este haloalchil C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 este substituit cu $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. Intr-o metodă preferată, reacția este efectuată într-un reactor H-Cube, sub 60 bar de H_2 , într-un solvent adecvat cum ar fi MeOH sau EtOH, și Pd/C drept catalizator. Intr-o metodă similară, un compus cu Formula (IA), unde R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^3 este $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$, și R^5 este H este redus la un compus cu Formula (I) unde X este N, R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^3 este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, și R^5 este H.

SCHEMA 15



În conformitate cu SCHEMA 15, un compus cu Formula (IB), unde R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, benzo[d]tiazol-2(3H)-onă, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil, unde fiecare R^{2a} este substituit opțional cu halo, sau alchil C_{1-5} , este deprotejat cu acid cum ar fi TFA, HCl, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N și R^2 este 1H-indazol, benzo[d]tiazol-2(3H)-onă, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil, unde fiecare R^2 este substituit opțional cu halo, sau alchil C_{1-5} .

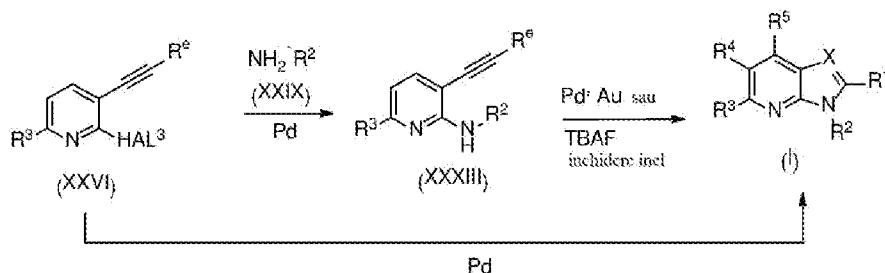
Un compus cu Formula (IB), unde R^1 este cicloalchil C_{3-8} , R^{3c} este -OH, R^5 este H, și R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, benzo[d]tiazol-2(3H)-onă, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil, unde fiecare R^{2a} este substituit opțional cu halo, sau alchil C_{1-5} , este alchilat în condiții cunoscute unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, o reacție cu un agent de alchilare cum ar fi MeI, o bază cum ar fi NaH, LiH într-un solvent adecvat cum ar fi DMF, la temperaturi care variază de la 0 °C la temperatura camerei, pentru a furniza un compus cu Formula (IB) unde R^{3c} este -alcoxi C_{1-5} . Deprotejarea ulterioară a trimetilsililului dintr-un compus cu Formula (IB), utilizând condiții descrise anterior, furnizează un compus cu Formula (I), unde X este N, R^1 este cicloalchil C_{3-8} , R^3 este -alcoxi C_{1-5} , R^5 este H, și R^2 este 1H-indazol, benzo[d]tiazol-2(3H)-onă, sau 1H-pirazolo[3,4-b]piridină fiecare substituit opțional cu halo, sau alchil C_{1-5} .

Un compus cu Formula (IB), unde R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^{3c} este halo, R^5 este H, și R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, reacționează într-o reacție de cuplare încrucișată mediată de metal cu o halogenură de alchilzinc pentru a furniza un compus cu Formula (IB), unde R^{3c} este cicloalchil C_{3-8} . De exemplu, reacția unui compus cu Formula (IB), unde R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^{3c} este halo, R^5 este H, și R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil cu un catalizator de paladiu cum ar fi $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, un ligand cum ar fi Ru-Phos, într-un solvent adecvat cum ar fi THF, furnizează un compus cu Formula (IB), unde R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^{3c} este cicloalchil C_{3-8} , R^5 este H, și R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil. Deprotejarea grupării de protecție trimetilsilil utilizând condiții descrise anterior furnizează un compus cu Formula (I), unde X este N, R^1 este haloalchil C_{1-5} , R^3 este cicloalchil C_{3-8} , R^5 este H, și R^2 este 1H-indazol.

Un compus cu Formula (IB), unde R^1 este alchil C_{1-5} , R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, R^{3c} este $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, și R^5 este H, reacționează cu bromură de metilmagneziu, într-un solvent cum ar fi THF, la temperaturi care variază de la -45 până la 0 °C,

pentru a furniza un compus cu Formula (IB), unde R^1 este alchil C_{1-5} , R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, R^{3c} este $-C(=O)CH_3$, și R^5 este H. Un compus cu Formula (IB), unde R^1 este alchil C_{1-5} , R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, R^{3c} este $-C(=O)CH_3$, și R^5 este H, este fluorurat în condiții descrise anterior pentru a furniza un compus cu Formula (IB), unde R^1 este alchil C_{1-5} , R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, R^{3c} este $-CF_2CH_3$, și R^5 este H. Intr-o metodă preferată, agentul de fluorurare este DAST. Un compus cu Formula (IB), unde R^1 este alchil C_{1-5} , R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil, R^{3c} este $-CF_2CH_3$, și R^5 este H este deprotejat utilizând condiții descrise anterior pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este N, R^1 este alchil C_{1-5} , R^2 este 1H-indazol, R^3 este $-CF_2CH_3$, și R^5 este H.

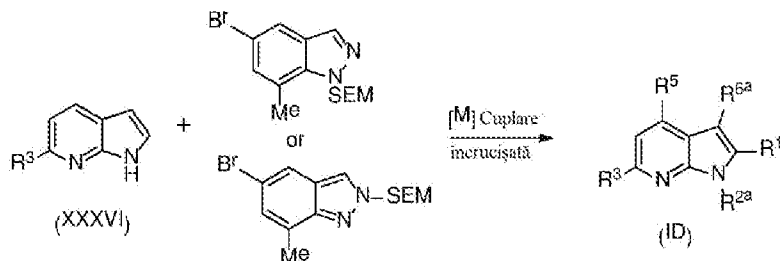
SCHEMA 16



În conformitate cu SCHEMA 16, un compus cu Formula (XXVI), unde R^3 este H, halo, alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , sau alcoxi C_{1-5} , și HAL^3 este $-Br$ sau $-Cl$, reacționează într-un singur vas cu un compus amină, cu Formula (XXIX) prin S_NAr mediată de metal, și ciclizarea intermediarului amino alchil piridină. Un compus cu Formula (XXVI) în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi BrettPhos Pd, precatalizator de generația a treia, $Pd_2(dba)_3$, cu sau fără un ligand cum ar fi XantPhos, XPhos, DavePhos, o bază cum ar fi CS_2CO_3 , K_2CO_3 într-un solvent adecvat cum ar fi 1,4-dioxan, toluen, la temperaturi care variază de la 100 - 110 °C, pentru o perioadă de 3 până la 18 h, furnizează un compus cu Formula (I), unde R^3 este H, halo, alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , sau alcoxi C_{1-5} , și R^1 este alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , $-CH_2OCH_3$, $-CH(OCH_3)(CH_3)$, cicloalchil C_{3-8} , tetrahidrofuran, $-CH_2O$ -tetrahidropiran, fenil, sau 4-fluorofenil.

Alternativ, într-un procedeu în două etape, pornind de la un compus cu Formula (XXVI) dă un compus cu Formula (I) prin intermediul unui compus alchil piridină cu Formula (XXXIII). Un compus cu Formula (XXXIII), este accesibil dintr-un compus cu Formula (XXIV) și un compus NH_2-R^2 cu Formula (XXIX), în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi precatalizator de generația a treia BrettPhos Pd, o bază cum ar fi CS_2CO_3 , K_2CO_3 , într-un solvent adecvat cum ar fi 1,4-dioxan, toluen, la temperaturi care variază de la 100 - 120 °C, pentru o perioadă de 12 până la 96 h, pentru a furniza un compus cu Formula (XXXIII). Un compus cu Formula (XXXIII) suferă o închidere de inel sub condițiile mediate de Pd de mai sus sau în prezența unui catalizator de aur cum ar fi $AuCl_3$, într-un solvent cum ar fi EtOH, MeOH, la 80 °C, pentru o perioadă de 30 min, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este CH. Închiderea inelului poate fi de asemenea realizată prin utilizarea unui reactiv cum ar fi TBAF.

SCHEMA 17



În conformitate cu SCHEMA 17, un compus cu Formula (ID) este accesibil printr-o reacție de cuplare încrucișată mediată de metal dintr-un compus cu Formula (XXXVI), unde R^3 este alchil C_{1-5} sau haloalchil C_{1-5} , cu, 5-bromo-7-metil-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol sau 5-bromo-7-metil-2-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-2H-indazol, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi $[Pd(II)(\pi-Cinamil)Cl]_2$, un ligand cum ar fi BippyPhos, o bază cum ar fi NaOtBu, într-un solvent adecvat cum ar fi 1,4-dioxan, cu încălzire la microunde la 150 - 180 °C, pentru o perioadă de 30 min.

SCHEMA 18



In conformitate cu SCHEMA 18, un hidroximetil compus cu Formula (IC), unde R¹ este CH₂OH, este mesilat, apoi redusă pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este CH, R¹ este alchilC₁₋₅, și R³ este H, halo, alchilC₁₋₅, alcoxiC₁₋₅, sau haloalchilC₁₋₅. Intr-o metodă de mesilare preferată, agentul de mesilare este clorură de metansulfonil, baza este DIEA, și solventul este DCM. Intr-o metodă de reducere preferată, condițiile reducătoare sunt Pd/C, sub o atmosferă de H₂, într-un solvent cum ar fi MeOH.

Un compus hidroximetil cu Formula (IC) unde R¹ este CH₂OH, este oxidat la o aldehydă cu Formula (IC) unde R¹ este CHO, utilizând condiții de oxidare cunoscute unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, DMP (Dess-Martin periodinan), SO₃-piridină, condiții Swern [(COCl)₂, DMSO, Et₃N], PCC, într-un solvent cum ar fi EtOAc, DMSO, DCM, la temperaturi care variază de la aproximativ -78 °C la temperatura camerei. Intr-o metodă preferată, un compus cu Formula (IC) este oxidat cu Dess-Martin periodinan, în DCM, la 20 °C timp de 1 oră. Un compus carbonil cu Formula (IC) unde R¹ este CHO, este fluorurat cu un agent de fluorurare cum ar fi, DAST, XtalFluor®, Deoxo-Fluor®, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, la temperaturi care variază de la -78 °C până la 50 °C, pentru o perioadă de 2-16 h. Intr-o metodă preferată, o Formulă (IC) unde R¹ este CHO, reacționează cu un agent de fluorurare cum ar fi DAST, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, la 0 până la 30 °C, timp de 5 ore, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este CH, și R₁ este CHF₂.

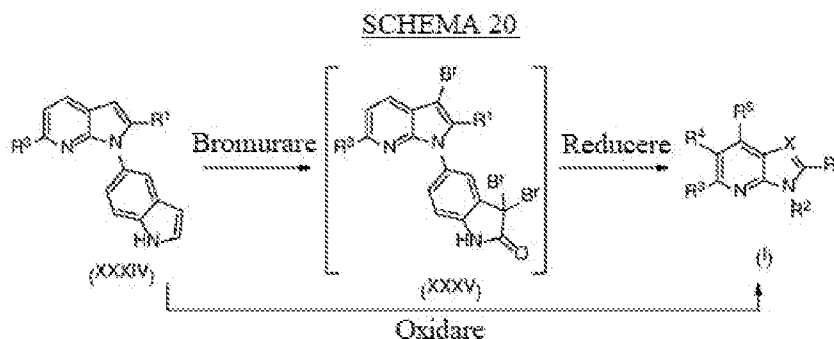
SCHEMA 19



In conformitate cu SCHEMA 19, un compus cu Formula (1D), unde R³ este haloalchilC₁₋₅, R¹ și R^{6a} sunt H, și R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil substituit opțional cu halo, sau alchilC₁₋₅, reacționează sub condiții de formilare Vilsmeier-Haack (POCl₃, DMF), pentru a furniza un compus cu Formula (1D) unde R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil substituit opțional cu halo sau alchilC₁₋₅, și R^{6a} este C(=O)H. Un produs suplimentar al reacției Vilsmeier-Haack este un compus cu Formula (I), unde X este CR⁶, R⁶ este H, R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, și R² este 1H-indazol substituit opțional cu alchilC₁₋₅. Deprotejarea grupării de protecție trimetilsilil dintr-un compus cu Formula (1D) utilizând condițiile descrise anterior furnizează un compus cu Formula (1D) unde R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, R^{2a} este 1H-indazol substituit opțional cu halo sau alchilC₁₋₅, și R^{6a} este C(=O)H. Reacția Baeyer-Villiger a unui compus cu Formula (1D) unde R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, R^{2a} este 1H-indazol substituit opțional cu alchilC₁₋₅, cu mCPBA și îndepărtarea grupării acetat rezultate dau un compus cu Formula (I), unde X este CR⁶, R⁶ este -OH, R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, și R² este 1H-indazol substituit opțional cu alchilC₁₋₅.

Un compus cu Formula (1D) unde R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil substituit opțional cu halo sau alchilC₁₋₅, și R^{6a} este C(=O)H. Alternativ, funcțiunea aldehydă dintr-un compus cu Formula (XIII), este fluorurată cu un agent de fluorurare cum ar fi, DAST, XtalFluor®, Deoxo-Fluor®, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, la temperaturi care variază de la -78 °C până la 50 °C, pentru o perioadă de 2-16 h. Intr-o metodă preferată, un compus cu Formula (1D) unde R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil substituit opțional cu alchilC₁₋₅, reacționează cu un agent de fluorurare cum ar fi DAST, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, la 0 până la 50 °C, timp de 16 h, pentru a furniza un compus cu Formula (1D) unde X este CR⁶, R⁶ este -haloalchilC₁₋₅, R¹ este H, R³ este haloalchilC₁₋₅, R^{2a} este un 1H-indazol protejat cu trimetilsilil substituit opțional cu alchilC₁₋₅. Deprotejarea grupării de protecție trimetilsilil dintr-un compus cu Formula (1D) utilizând condiții descrise anterior furnizează un compus cu Formula (I), X este CR⁶, R⁶ este

-haloalchil_{C1-5}, R¹ este H, R³ este haloalchil_{C1-5}, și R² este 1H-indazol substituit opțional cu halo sau alchil_{C1-5}.



- 5 In conformitate cu SCHEMA 20, un compus cu Formula (I), unde R³ este H, halo, alchil_{C1-5}, alcoxi_{C1-5}, sau haloalchil_{C1-5}, R¹ este alchil_{C1-5}, haloalchil_{C1-5}, -CH₂OCH₃, -CH(OCH₃)(CH₃), cicloalchil_{C3-8}, tetrahidrofuran, -CH₂O-tetrahidropiran, fenil, sau 4-fluorofenil, este accesibil de la un compus cu Formula (XXXIV) în două etape. În prima etapă, un compus cu Formula (XXXIV) este bromurat la tribromo intermediar (XXXV), utilizând tribromură de piridiniu în *t*BuOH la 20 °C timp de 2-3 h. Intermediarul (XXXV) este utilizat direct în a doua etapă fără izolare. Intermediarul tribromură (XXXV) poate fi redus cu un agent reducător, cum ar fi zinc praf, într-un solvent cum ar fi acid acetic, la 20 °C, pentru o perioadă de 30 min până la 1 h. Într-o metodă preferată, un compus cu Formula (XXXV) reacționează cu zinc praf în acid acetic la 20 °C timp de 30 min pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este C-R⁶, R⁶ este Br, R¹ este alchil_{C1-5}, haloalchil_{C1-5}, -CH₂OCH₃, -CH(OCH₃)(CH₃), cicloalchil_{C3-8}, tetrahidrofuran, -CH₂O-tetrahidropiran, fenil, sau 4-fluorofenil, R³ este H, halo, alchil_{C1-5}, alcoxi_{C1-5}, sau haloalchil_{C1-5}, și R² este indolin-2-onă. Într-o metodă alternativă, un compus cu Formula (XXXIV) este oxidat cu tribromură de piridiniu într-un solvent cum ar fi apă, AcOH, sau un amestec al acestora, la temperaturi care variază de la 80-90 °C, pentru o perioadă de 16-24 ore, pentru a furniza un compus cu Formula (I), unde X este C-R⁶ și R⁶ este H.

20 Incorporarea de ¹⁸F sau ¹⁹F într-un compus cu Formula (I), unde R¹ este piridinil substituit cu -Cl, -Br, -F, este efectuată în conformitate cu o metodă cum ar fi cea descrisă în Exemplul 444 și 445. Într-o manieră asemănătoare, pot fi preparați alți compuși cu Formula (I) pentru utilizare în studii PET.

25 Compușii cu Formula (I) pot fi convertiți la sărurile lor corespunzătoare utilizând metode cunoscute cuiva având calificare obișnuită în domeniu. De exemplu, o amină cu Formula (I) este tratată cu acid trifluoroacetic, HCl, sau acid citric într-un solvent cum ar fi Et₂O, CH₂Cl₂, THF, CH₃OH, cloroform, sau izopropanol pentru a furniza forma corespunzătoare de sare. Alternativ, săruri cu acid trifluoroacetic sau acid formic sunt obținute ca rezultat al condițiilor de purificare prin HPLC cu fază inversă. Formele cristaline ale sărurilor acceptabile farmaceutic ale compușilor cu Formula (I) pot fi obținute în formă cristalină prin recristalizare din solvenți polari (incluzând amestecuri de solvenți polari și amestecuri apoase de solvenți polari) sau din solvenți nepolari (incluzând amestecuri de solvenți nepolari).

35 Acolo unde compușii în conformitate cu această invenție au cel puțin un centru chiral, ei pot exista corespunzător ca enantiomeri. Acolo unde compușii posedă doi sau mai mulți centri chirali, ei pot exista suplimentar ca diastereomeri. Trebuie să se înțeleagă că toți astfel de izomeri și amestecurile acestora sunt cuprinși în domeniul prezentei invenții.

40 Compușii preparați în conformitate cu schemele descrise mai sus pot fi obținuți ca forme singure, cum ar fi enantiomeri singuri, prin sinteză specifică formei, sau prin rezoluție. Compușii preparați în conformitate cu schemele de mai sus pot fi obținuți alternativ ca amestecuri de forme diferite, cum ar fi amestecuri racemice (1:1) sau neracemice (nu 1:1). În cazul în care sunt obținute amestecuri racemice și neracemice de enantiomeri, enantiomerii singuri pot fi izolați utilizând metode de separare convenționale, cunoscute cuiva având calificare obișnuită în domeniu, cum ar fi cromatografie chirală, recristalizare, formarea sării diastereomerice, derivatizare în aducți diastereomerici, biotransformare, sau transformare enzimatică. În cazul în care sunt obținute amestecuri regioizomerice sau amestecuri de diastereomeri, ca aplicabile, izomeri individuali pot fi separați utilizând metode convenționale cum ar fi cromatografie sau cristalizare.

45 Următoarele exemple specifice sunt furnizate pentru a ilustra în continuare invenția și diferite realizări preferate.

EXAMPLE

În obținerea compușilor descriși în exemplele mai jos și a datelor analitice corespunzătoare, următoarele protocoale experimentale și analitice au fost urmate, dacă nu este indicat altfel.

5 Dacă nu se afirmă altfel, amestecurile de reacție au fost agitate magnetic la rt (rt) sub o atmosferă de azot. Unde soluții au fost „uscate”, ele au fost în general uscate pe un agent de uscare cum ar fi Na_2SO_4 sau MgSO_4 . În cazul în care amestecurile, soluțiile și extractele au fost „concentrate”, ele au fost concentrate în mod obișnuit într-un evaporator rotativ sub presiune redusă. Reacțiile sub condiții de iradiere cu microunde au fost efectuate într-un Biotage Initiator sau CEM (Microwave Reactor) Discover instrument.

Pentru reacțiile efectuate sub condiții de flux continuu, „trecute printr-un mixer LTF-VS” se referă la utilizarea unei pompe Chemyx Fusion 100 Touch Syringe Pump care este în legătură printr-un tub 1/16” din PTFE (PoliTetraFluoroEtilenă) cu un mixer LTF-VS (Little Things Factory GmbH (<http://www.ltf-gmbh.com>), dacă nu este indicat altfel.

15 Cromatografia pe silicagel cu fază normală (FCC) a fost efectuată pe silicagel (SiO_2) utilizând cartușe preambalate.

Cromatografie preparativă de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP HPLC) a fost efectuată fie pe:

20 Un aparat Agilent HPLC cu o coloană Xterra Prep RP18 ($5\ \mu\text{M}$, 30×100 sau $50 \times 150\text{mm}$) sau o coloană XBridge C18 OBD ($5\ \mu\text{M}$, 30×100 sau $50 \times 150\text{mm}$), și o fază mobilă de ACN 5% în NH_4OH 20mM menținută timp de 2 min, apoi un gradient de ACN 5-99% în timp de 15 min, apoi menținută la ACN 99% timp de 5 min, cu un debit de 40 sau 80 mL/min.

fie

25 Un aparat Shimadzu LC-8A Series HPLC cu o coloană Inertsil ODS-3 ($3\ \mu\text{m}$, $30 \times 100\text{mm}$, $T = 45\ ^\circ\text{C}$), fază mobilă de ACN 5% în H_2O (ambele cu TFA 0,05%) a fost menținută timp de 1 min, apoi un gradient de ACN 5-99% în timp de 6 min, apoi menținută la 99% ACN timp de 3 min, cu un debit de 80 mL/min.

fie

30 Un aparat Shimadzu LC-8A Series HPLC cu o coloană XBridge C18 OBD ($5\ \mu\text{m}$, $50 \times 100\text{mm}$), fază mobilă de ACN 5% în H_2O (ambele cu TFA 0,05%) menținută timp de 1 min, apoi un gradient de 5-99% ACN în timp de 14 min, apoi menținută la 99% ACN timp de 10 min, cu un debit de 80 mL/min.

fie

35 Un aparat Gilson HPLC cu o coloană XBridge C18 ($5\ \mu\text{m}$, $100 \times 50\text{mm}$), fază mobilă de ACN 5-99% în NH_4OH 20 mM timp de 10 min și apoi menținută la 99 ACN timp de 2 min, la un debit de 80 mL/min.

40 Testarea controlului calității include identitatea, puritatea chimică, și radiochimică prin HPLC utilizând o coloană XBridge C18 ($5\ \mu\text{m}$, $4,6 \times 250\ \text{mm}$) eluată cu un amestec de metanol/acetat de amoniu 5 mM, 65/35, v/v la un debit de 1 mL/min echipată cu UV serial (280 nm) și detecție gama.

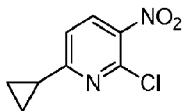
45 Cromatografia preparativă de lichide de înaltă performanță cu fluid supercritic (SFC) a fost efectuată fie pe un sistem SFC preparativă Jasco, un sistem APS 1010 de la Berger Instruments, fie o SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, France). Separările au fost efectuate la 100-150 bari cu un debit care variază de la 40-60 mL/min. Coloana a fost încălzită la 35-40 $^\circ\text{C}$.

Spectrele de masă (MS) au fost obținute pe un Agilent seria 1100 MSD utilizând ionizare electrospray (ESI) în mod pozitiv dacă nu s-a indicat altfel. Masa calculată (calc.) corespunde cu masa exactă.

50 Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (RMN) au fost obținute pe spectrometre Bruker model DRX. Definițiile pentru multiplicitate sunt după cum urmează: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = cvartet, m = multiplet, br = larg. Se va înțelege că pentru compuși cuprinzând un proton schimbabil, respectivul proton poate fi sau nu vizibil pe un spectru RMN în funcție de alegerea solventului utilizat pentru obținerea spectrului RMN și de concentrația compusului în soluție.

55 Denumirea chimică a fost generată utilizând ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) sau ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry).

60 Compușii denumiți ca R* sau S* sunt compuși enantiopuri unde configurația absolută nu a fost determinată.

Intermediar 1: 2-Cloro-6-ciclopropil-3-nitropiridină.

5

Etapa A: 2-Nitroacetamidă. Nitroacetat de etil (5,6 mL, 50,5 mmol) a fost adăugat la hidroxid de amoniu (28% în apă, 34 mL, 505 mmol) și acesta a fost agitat timp de patru zile la rt. Masa de reacție a fost răcită la 0 °C și acidulată la pH = 1 cu HCl concentrat. Aceasta a fost extrasă cu EtOAc (x3) și extractele combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid pentru a da un solid alb (3,95 g, 75%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,28 (s, 2H).

10

Etapa B: (*E*)-1-Ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-onă. 1-Ciclopropiletanonă (5,0 mL, 50,5 mmol) și 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamină (6,7 mL, 50,5 mmol) au fost combinate. S-a adăugat acid *p*-toluensulfonic (87 mg, 0,505 mmol) și s-a răcit la 100 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată și materialul brut a fost trecut în etapa următoare fără purificare. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,45 (s, 6H), 1,80 (tt, *J* = 7,9,4,6 Hz, 1H), 1,06 - 0,95 (m, 2H), 0,75 (dt, *J* = 7,9, 3,4 Hz, 2H).

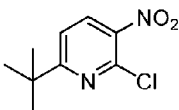
15

Etapa C: 6-Ciclopropil-3-nitropiridin-2(1*H*)-onă. 2-Nitroacetamidă (3,95 g, 38,0 mmol) a fost preluată în apă (4,4 mL, 244 mmol) și acetat de piperidiniu (2,2 g, 15,2 mmol). La aceasta s-a adăugat (*E*)-1-ciclopropil-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-onă (5,28 g, 38,0 mmol) și masa de reacție a fost agitată la rt timp de 16 h. Precipitatul a fost filtrat și spălat cu apă și hexani pentru a furniza compusul din titlu ca pulbere galben deschis (1,06 g, 15,5%). Filtratul a fost apoi extras cu DCM (x3) și organicele combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc 0-100% în hexani) a dat compusul din titlu (1,80 g, 26%). MS (ESI): masă calc. pentru C₈H₈N₂O₃ 180,1, *m/z* găsită 181,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,00 (tt, *J* = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,30-1,16 (m, 2H), 1,12 - 0,95 (m, 2H).

20

Etapa D: 2-Cloro-6-ciclopropil-3-nitropiridină. 6-Ciclopropil-3-nitropiridin-2(1*H*)-onă (0,99 g, 5,48 mmol) și oxiclurură de fosfor (4,45 mL, 47,8 mmol) au fost agitate la 85 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată apoi diluată cu NaHCO₃ aq. sat și extrasă cu EtOAc (x3). Extractele organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate. Purificarea (FCC, SiO₂, 0-30% EtOAc în hexani) a dat compusul din titlu ca solid alb (0,85 g, 78%). MS (ESI): masă calculată pentru C₈H₇ClN₂O₂ 198,6, *m/z* găsită 199,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 12,7, 7,5, 5,4 Hz, 1H), 1,30 -1,05 (m, 4H).

35

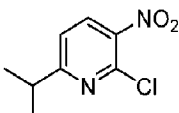
Intermediar 2: 6-(*tert*-Butil)-2-cloro-3-nitropiridină.

40

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1. MS (ESI): masă calc. pentru C₉H₁₁ClN₂O₂, 214,0, *m/z* găsită 215,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H).

Intermediar 3: 2-Cloro-6-izopropil-3-nitropiridină.

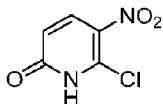
45



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1. MS (ESI): masă calc. pentru C₈H₉ClN₂O₂, 200,0, *m/z* găsită 201,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

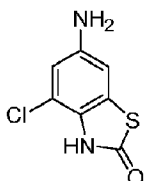
50

Intermediar 4: 6-Cloro-5-nitropiridin-2(1*H*)-onă.



O soluție de 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridină (5,0 g, 26,5 mmol) în acid clorhidric conc (40 mL) a fost încălzită la 120 °C timp de 6 h. Masa de reacție a fost apoi răcită la rt și turnată pe gheață. Când gheața s-a topit, solidul maro închis a fost filtrat, spălat cu apă și uscat la aer pe filtru timp de 2h pentru a da compusul din titlu (2,8 g, 60%). MS (ESI): masă calculată pentru $C_5H_3ClN_2O_3$, 174,5 m/z găsită, 175,5 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

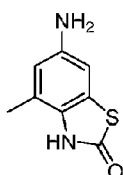
Intermediar 5: 6-Amino-4-clorobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă



Etapă A: 4-Cloro-6-nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă. O soluție de 4-clorobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă (1,5 g, 8,1 mmol) în H_2SO_4 (10 mL) a fost răcită la -50 °C într-o baie de acetonitril- gheață uscată. La soluție s-a adăugat în picătură HNO_3 fumans (0,4 mL, 8,9 mmol) în timp de câteva minute și masa de reacție a fost lăsată să se încălzească la rt. Masa de reacție a fost turnată în gheață-apă și lăsată să se agite timp de 30 min. Precipitatul rezultat a fost filtrat. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,6 g, 32%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,06 - 12,73 (s, 1H), 8,71 - 8,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

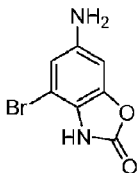
Etapă B: 6-Amino-4-clorobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La o soluție de 4-cloro-6-nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă (0,25 g, 1,1 mmol) în EtOH (50 mL) și NH_4Cl sat. (4 mL) s-a adăugat Zinc pulbere (0,70 g, 11 mmol). Masa de reacție a fost încălzită la 60 °C timp de 3 ore apoi filtrată printr-un strat de Celite® și spălată cu DCM. Filtratul a fost concentrat in vid și diluat cu EtOAc și H_2O . Stratul organic a fost separat, uscat, și concentrat pentru a da produsul dorit (0,075 g, 35%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_7H_5ClN_2OS$, 199,9 m/z găsită, 200,9 $[M+H]^+$.

Intermediar 6: 6-Amino-4-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă.



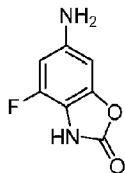
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 5. MS (ESI): masă calc. pentru $C_8H_8N_2OS$, 180,04 m/z găsită, 181,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 7: 6-Amino-4-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-onă.



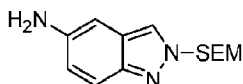
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 5. MS (ESI): masă calc. pentru $C_7H_5BrN_2O_2$, 227,95 m/z găsită, 228,9 $[M+H]^+$.

Intermediar 8: 6-Amino-4-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 5. MS (ESI): masă calc. pentru $C_7H_5FN_2O_2$, 168,03 m/z găsită, 169,05 $[M+H]^+$.

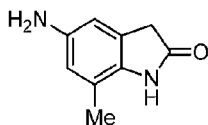
5 **Intermediar 9: 2-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină.**



- 10 Etapa A: 5-Nitro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol. NaH (dispersie 60% în ulei mineral, 3,2 g, 79 mmol) s-a adăugat într-o porție la o soluție răcită de 5-nitro-1H-indazol (10 g, 61 mmol) în DMF (150 mL) la 0 °C sub N_2 . Amestecul rezultat a fost ținut sub agitare la 0 °C timp de 10 minute, apoi la el s-a adăugat în picătură SEM-Cl (14,3 mL, 72,8 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 1h. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă și
- 15 agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O și extras cu EtOAc (100 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și concentrat in vid pentru a da compusul din titlu și regioizomerul lui (31 g, 100%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{19}N_3O_3Si$, 293,1, m/z găsită, 294,0 $[M+H]^+$.

- 20 Etapa B: 2-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină. O soluție de 5-nitro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (18 g, 61 mmol), Pd/C 10% (1,8 g) și EtOH (125 mL) într-un balon de 250 mL a fost plasată sub un balon de H_2 și agitată peste noapte. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:DCM) a dat compusul din titlu și regioizomerul său (16,7 g, 92,8%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{21}N_3OSi$, 263,1; m/z găsită, 264,1 $[M+H]^+$.

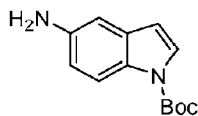
25 **Intermediar 10: -Amino-7-metilindolin-2-onă.**



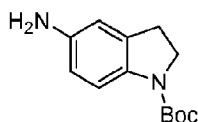
- 30 Etapa A: 7-Metil-5-nitroindolin-2-onă. Un balon cu fund rotund încărcat cu 7-metiloxindol (2 g, 13,6 mmol) a fost suspendat în acid sulfuric concentrat (27 mL) sub atmosferă ambiantă cu un tub de uscare instalat, și amestecul de reacție a fost răcit la -50 °C. În timpul agitării, s-a adăugat în picătură o soluție de acid azotic fumans (reactiv de calitate 90% ACS) (0,5 mL, 12 mmol) în acid sulfuric concentrat (7 mL) în timp de 5 minute. După terminarea adăugării reactivului, baia de
- 35 răcire a fost îndepărtată, și masa de reacție a fost încălzită la 20 °C cu agitare rapidă. Suspensia a fost stinsă prin turnare pe gheață (200 mL). Precipitatul maro deschis rezultat a fost colectat pe hârtie de filtru, spălat cu apă, și uscat sub un curent slab de aer timp de 18 h pentru a furniza compusul din titlu ca solid de culoare bronz deschis (2,37 g, 91%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_9H_8N_2O_3$ 192,0, m/z găsită 193,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,08 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (dt, $J = 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

- 40 Etapa B: 5-Amino-7-metilindolin-2-onă. Într-un balon conținând 7-metil-5-nitro-2-oxindol (2,37 g, 12,3 mmol) s-a adăugat EtOH (123mL), EtOAc (123 mL), și Pd/C (10%) (1,31 g). Suspensia a fost plasată sub atmosferă de azot, apoi presurizată cu hidrogen gazos dintr-un balon și agitată viguros la 20 °C. După 2 ore la 20 °C, tot oxindolul inițial pare a se fi dizolvat. Masa de reacție a
- 45 fost plasată sub azot gazos și diluată cu EtOAc (100 mL) și EtOH (100 mL). Suspensia rezultată a fost filtrată prin Celite® 545, și organicele au fost concentrate sub presiune redusă pentru a furniza compusul din titlu (1,02 g, 51%) ca solid pulbere roz. MS (ESI): masă calc. pentru $C_9H_{10}N_2O$ 192,0, m/z găsită 193,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,96 (s, 1H), 6,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,56 (br. s., 2H), 3,30 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

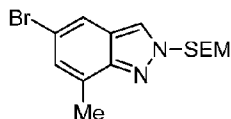
50 **Intermediar 11: 5-Amino-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil.**



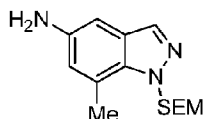
- 5 Etapă A: 5-Nitro-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil. Di-*tert*-butil dicarbonat (8,07 g, 37,0 mmol) s-a adăugat încet la o soluție agitată de 5-nitroindol (6,00 g, 37,0 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (226 mg, 1,85 mmol) în THF (60 mL) la 0 °C. Amestecul a fost apoi agitat timp de 3h la 20 °C. Soluția de reacție a fost concentrată in vid și reziduul a fost dizolvat în DCM (150 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat (MgSO₄), filtrat, și solventul evaporat in vid pentru a da compusul din titlu (9,60 g, 99%).
- 10 Etapă B: 5-Amino-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil. O soluție de 5-nitro-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil (9,60 g, 36,6 mmol) în THF (125 mL) și EtOH (125 mL) a fost degazată prin barbotare de azot gazos și s-a adăugat Pd/C 10% (1,00 g, 0,94 mmol). Suspensia rezultată a fost agitată la 20 °C sub o atmosferă de hidrogen gazos timp de 24 h. Suspensia a fost filtrată prin un strat de Celite® 545, și filtratul a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (8,45 g, 99%) ca ulei gros galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₃H₁₆N₂O₂ 232,1, m/z găsită 233 [M+H]⁺.
- 15 Intermediar 12: 5-Aminoindolin-1-carboxilat de *tert*-butil.



- 20 La o soluție de 5-nitro-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil (Etapă A, Intermediar 11, 1,49 g, 5,68 mmol) în metanol (30 mL) sub atmosferă de azot s-a adăugat Pd/C 5% (149 mg). Suspensia rezultată a fost agitată la 20 °C sub o atmosferă de hidrogen gaz timp de 24 ore. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545, și filtratul a fost concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (1,3 g, 98%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.
- 25 Intermediar 13: 5-Bromo-7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol.



- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 9, Etapă A utilizând 5-bromo-7-metil-1H-indazol. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₂₁BrN₂OSi 340,1, m/z găsită 341,1 [M+H]⁺.
- 35 Intermediar 14: 7-Metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină



Metodă A:

- 40 Etapă A: 2-Bromo-6-metil-4-nitroanilină. La o suspensie de 2-metil-4-nitroanilină (10,0 g, 65,7 mmol) în acid acetic glacial (100 mL) la 20 °C s-a adăugat în picătură brom (3,4 mL, 66 mmol) în timp de 40 min. Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de încă 30 min. Apoi s-a adăugat apă (100 mL), și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat in vid la 80 °C timp de 6 h pentru a da compusul din titlu (14,1 g, 99%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₇H₇BrN₂O₂ 230,0, m/z găsită 231 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).
- 45 Etapă B: 7-Bromo-5-nitro-1H-indazol. La o soluție de 2-bromo-6-metil-4-nitroanilină (14,1 g, 61,0 mmol) în acid acetic glacial (162 mL) s-a adăugat în picătură o soluție de nitrit de sodiu (6,32 g, 91,5 mmol) în apă (14 mL) în timp de 10 min. În timpul acest timp, soluția de reacție a fost răcită într-o baie cu gheață pentru a menține o temperatură internă de reacție mai jos de 25 °C. Masa de reacție a fost agitată la 20 °C timp de 1 oră. Soluția de reacție a fost concentrată in vid, și reziduul
- 50

a fost triturat cu metanol:apă 1:1. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, și uscat in vid la 80 °C timp de 6 ore pentru a da compusul din titlu (10,4 g, 49%) ca solid roșu MS (ESI): masă calc. pentru $C_7H_4BrN_3O_2$ 241,0, m/z găsită 242 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMEO- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

5 Etapă C. 7-Bromo-5-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol. La o soluție de 7-bromo-5-nitro-1H-indazol (2,00 g, 8,26 mmol) în DMF (60 mL) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 413 mg, 10,3 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 20 °C și agitat timp de 15 min. Apoi masa de reacție a fost din nou răcită la 0 °C și s-a adăugat în picătură SEM-Cl (1,6 mL, 9,1 mmol). Masa de reacție a fost din nou lăsată să se încălzească la 20 °C și agitată timp de 18h. Masa de reacție a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Fracțiunile organice combinate au fost colectate și uscate ($MgSO_4$), filtrate și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 ; EtOAc/heptan 5:95 până la 15:85 a dat compusul din titlu (1,09 g, 34%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,76 - 3,45 (m, 2H), 0,98 - 0,79 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

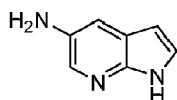
15 Etapă D. 7-Metil-5-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol. La o soluție agitată de 7-bromo-5-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol (1,09 g, 2,93 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (169 mg, 0,146 mmol) și Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,85 mmol) în 1,4-dioxan (50 mL), prin care s-a barbotat azot gazos, s-a adăugat trimetilboroximă (0,45 mL, 3,22 mmol). Masa de reacție a fost agitată la 105 °C timp de 16h. S-a adăugat o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, și amestecul a fost apoi extras cu EtOAc. Faza organică a fost separată, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 ; EtOAc:heptani 5:95 până la 30:70) a dat compusul din titlu (857 mg, 90%) ca solid roșu. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 0,94 - 0,78 (m, 2H), 0,07 (s, 9H).

25 Etapă E. 7-Metil-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină. La o soluție agitată de 7-metil-5-nitro-1-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-1H-indazol (857 mg, 2,79 mmol) în metanol (25 mL), care a fost anterior purjată cu azot, s-a adăugat Pd/C 10% (59 mg). Masa de reacție a fost plasată sub o atmosferă de hidrogen gazos și agitată la 20 °C peste noapte. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545, turta de filtru rezultată a fost spălată cu MeOH, și fazele organice combinate concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 ; EtOAc:heptani 0:100 până la 70:30) a dat compusul din titlu (620 mg, 76%) ca solid roșu. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{23}N_3OSi$ 277,1, m/z găsită 278 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 0,05 (s, 9H).

Metodă B:

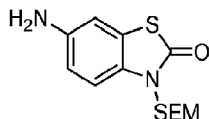
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 9.

35 Intermediar 15: 1H-Pirolol[2,3-b]piridin-5-amină.



40 La o soluție agitată de 5-nitro-7-azaindol (500 mg, 3,07 mmol) în metanol (125 mL) sub atmosferă de azot s-a adăugat Pd/C 10% (326 mg, 0,306 mmol). Masa de reacție a fost plasată sub o atmosferă de hidrogen gazos și agitată la 20 °C peste noapte. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545, turta de filtru rezultată a fost spălată cu MeOH, și fazele organice combinate concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (408 mg, 100%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_7H_7N_3$ 133,1, m/z găsită 133,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,22 - 6,06 (m, 1H), 4,62 (s, 2H).

45 Intermediar 16: 6-Amino-3-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă.



50 Etapă A: 6-Nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La o soluție de 2-hidroxibenzotiazol (1,0 g, 6,5 mmol) în acid sulfuric concentrat (26 mL) la 0 °C s-a adăugat în picătură acid azotic fumans, reactiv de calitate 90% ACS (0,42 mL, 6,5 mmol). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 30 min, și apoi amestecul a fost turnat în gheață (83 mL). O soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ s-a adăugat până la pH $\square$ 7 și amestecul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, uscat ($MgSO_4$), filtrat, și concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (1,11 g, 87%). MS (ESI): masă calc. pentru

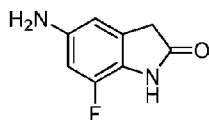
$C_7H_4N_2O_3S$ 196,0, m/z găsită 197,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,56 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

5 Etapa B: 6-Nitro-3-((2-(trimetilsilil)metoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La o soluție agitată de 6-nitrobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă (1,11 g, 5,66 mmol) în tetrahidrofuran (13 mL) la 0 °C s-a adăugat hidru de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 272 mg, 6,79 mmol). După 30 minute, s-a adăugat în picătură SEM-Cl (1,0 mL, 5,7 mmol). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la 20 °C și agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu $NaHCO_3$ apos saturat și extras cu EtOAc. Faza organică a fost separată, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 ; EtOAc:heptani 0:100 până la 80:20) a dat compusul din titlu (1,02 g, 55%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).

10 Etapa C: 6-Amino-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La o soluție agitată de 6-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (1,02 g, 3,13 mmol) în EtOAc (125 mL) sub atmosferă de azot s-a adăugat Pd/C 10% (125 mg, 0,585 mmol). Masa de reacție a fost plasată sub o atmosferă de hidrogen gaz și agitată la 20 °C peste noapte. Apoi s-a adăugat o a doua șarjă de Pd/C 10% (125 mg, 0,585 mmol), și masa de reacție a fost agitată la 20 °C peste noapte. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545, și turta de filtru rezultată a fost spălată cu MeOH. Fazele organice combinate au fost concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (906 mg, 98%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{20}N_2O_2SSi$ 296,1, m/z găsită 297,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 0,84 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 0,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 9H).

Intermediar 17: 5-Amino-7-fluorindolin-2-onă.

25

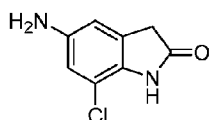


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 10. MS (ESI): masă calc. pentru $C_8H_7FN_2O$ 166,1, m/z găsită 167,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 6,36 - 6,30 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 6,28 - 6,20 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -133,21 - -133,30 (d, $J = 12,5$ Hz).

30

Intermediar 18: 5-Amino-7-cloroindolin-2-onă.

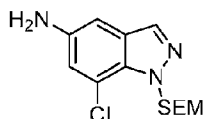
35



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 10. MS (ESI): masă calc. pentru $C_8H_7ClN_2O$ 182,0, m/z găsită 183,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,28 (s, 1H), 6,47 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,44 (s, 2H).

Intermediar 19: 7-Cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină.

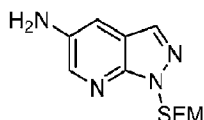
40



45

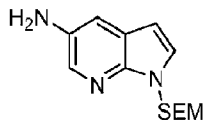
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 14, pornind de la 2-cloro-6-metil-4-nitroanilină, și omitting Etape A și D. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,60 - 3,47 (m, 2H), 0,90 - 0,77 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

Intermediar 20: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-amină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 9. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{12}H_{20}N_4OSi$ 264,1, m/z găsită 265,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,1 (s, 9H).

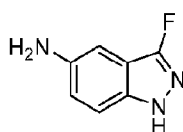
5 **Intermediar 21: 1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-5-amină.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 9. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{21}N_3OSi$ 263,1, m/z găsită 264,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 6,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,62 - 3,42 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), 0,05 (s, 9H).

Intermediar 22: 3-Fluoro-1H-indazol-5-amină.

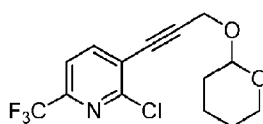
15



20 **Etapa A: 3-Fluoro-5-nitro-1H-indazol.** La o soluție de 5-nitro-1H-indazol (75 mg, 0,460 mmol) în acetonitril (0,31 mL) s-a adăugat Selectfluor® (162 mg, 0,460 mmol) și acid acetic (0,31 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la microunde la 150 °C timp de 30 min. Masa de reacție a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate în vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc în hexani 20-100%) a dat compusul din titlu (25 mg, 30%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H).

25 **Etapa B: 3-Fluoro-1H-indazol-5-amină.** O soluție de 3-fluoro-5-nitro-1H-indazol (220 mg, 1,22 mmol) și Pd/C 10% (130 mg, 0,122 mmol) în EtOH (12 mL) a fost agitată sub hidrogen la rt timp de 2 ore. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® cu MeOH și soluția rezultată a fost concentrată în vid. Produsul a fost trecut în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,20 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

30 **Intermediar 23: 2-Cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină.**



35

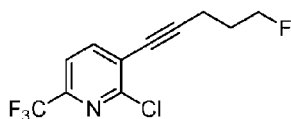
Etapa A: 2-Cloro-3-iodo-6-(trifluorometil)piridină. Un balon sub atmosferă de azot a fost încărcat cu THF anhidru (240 mL) și răcit la -78 °C timp de 10 min în timp ce s-a adăugat litiu diizopropilamidă în THF/heptani (60 mL, 2 M, 121 mmol). Apoi s-a adăugat încet o soluție de 2-cloro-6-trifluorometilpiridină (20 g, 110 mmol) în THF anhidru (60 mL) în timp de 10 minute, și masa de reacție a fost agitată la -78 °C timp de încă 30 minute. Apoi, s-a adăugat încet o soluție de iod (30,7 g, 121 mmol) în THF anhidru (60 mL) în timp de 10 minute, și masa de reacție a fost agitată la -78 °C timp de încă 35 minute. Masa de reacție a fost stinsă prin adăugare de clorură de amoniu apoasă saturată (300 mL) la -78 °C, și lăsată să se încălzească la 0-5 °C. Masa de reacție a fost extrasă în EtOAc (360 mL) și faza organică spălată de două ori cu tiosulfat de sodiu apos 10% (400 mL total) și saramură (200 mL). Organicile au fost combinate, uscate ($MgSO_4$), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , hexani:DCM 100:0 până la 60:40) a dat compusul din titlu ca solid alb ceros (20,3 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68,09 (s)

Etapa B: 2-Cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină.

50 Într-o eprubetă etanșată s-a adăugat în ordine 2-cloro-3-iodo-6-(trifluorometil)piridină (1 g, 3,2 mmol), clorură de litiu anhidră (344 mg, 8,13 mmol), DMF (13 mL) și TEA (1,4 mL, 9,8 mmol). Soluția a fost degazată prin barbotare de azot gazos timp de 5 min. Apoi s-au adăugat

PdCl₂(PPh₃)₂ (228 mg, 0,325 mmol) și tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-piran (0,68 mL, 4,9 mmol). Eprubeta a fost imediat etanșată sub atmosferă de azot și agitată energic la 50 °C timp de 16 h. După ce s-a îndepărtat din baia de încălzire și s-a lăsat să se răcească la 20 °C, masa de reacție a fost turnată în EtOAc (100 mL). Faza organică a fost spălată cu apă (250 mL total), saramură, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0% până la 20%) a dat compusul din titlu ca ulei galben (915 mg, 88%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₁₃ClF₃NO₂ 319,1, m/z găsită 320,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 1,95 - 1,57 (m, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -68,04 (s).

Intermediar 24: 2-Cloro-3-(5-fluoropent-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină.

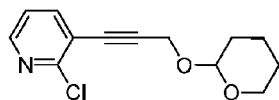


Etapă A: Pent-4-in-1-il 4-metilbenzensulfonat. La o soluție de pent-4-in-1-ol (15 g, 0,18 mol) și TEA (37 mL, 0,27 mol) în DCM (114 mL) la 0-4 °C, s-a adăugat în picătură o soluție de clorură de toluensulfonil (37,8 g, 0,21 mol) în DCM (25 mL). După adăugare, amestecul a fost lăsat să se încălzească la rt și agitat peste noapte. Un precipitat format în timpul reacției și a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat, diluat cu dietil eter (250 mL), și spălat cu saramură (150 mL). Organicele au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0-20%) a dat compusul din titlu ca ulei galben (36 g, 85%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₂H₁₄O₄S, 238,1, m/z găsită 239,1 [M+H]⁺.

Etapă B: 5-Fluoropent-1-ină. Într-un balon de 100 ml cu fund rotund s-a adăugat 4-metilbenzensulfonat de pent-4-in-1-il (20 g, 84 mmol) și TBAF (31 mL, soluție 75% în apă, 84 mmol), și amestecul a fost agitat și încălzit la 45 °C timp de o oră. A fost instalat un aparat de distilare-condensare, și amestecul a fost purificat prin distilare. Frațiunea care a fost volatilă la 75-90 °C a fost colectată pentru a da 5-fluoropent-1-ină ca lichid incolor (6,8 g, 94%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,56 (dtd, J = 47,1, 5,8, 1,0 Hz, 2H), 2,36 (tdd, J = 7,0, 2,7, 1,0 Hz, 2H), 1,99 (td, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 2H).

Etapă C: 2-Cloro-3-(5-fluoropent-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină. 3-Bromo-2-cloro-6-trifluorometil piridină (700 mg, 2,67 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (188 mg, 0,27 mmol), și clorură de litiu anhidră (228 mg, 5,38 mmol) au fost etanșate într-un vas de reacție uscat în cuptor, cu un septum de etanșare. DMF (5,4 mL) și TEA (1,1 mL, 8,1 mmol) s-au adăugat prin seringi. Amestecul a fost degazat cu azot, și s-a adăugat prin seringă 5-fluoropent-1-ină (300 mg, 3,50 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C timp de 3 ore. După terminare, amestecul de reacție a fost răcit la rt, diluat cu EtOAc (100 mL), spălat cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (50 mL), și saramură (50 mL). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄), filtrat, și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0-20%) a dat compusul din titlu ca ulei incolor (450 mg, 63%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₁H₈ClF₄N, 265,1, m/z găsită 266,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68 (dt, J = 47,1, 5,7 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09 (dtd, J = 26,0, 6,9, 5,6 Hz, 2H).

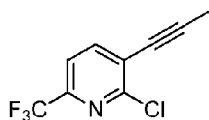
Intermediar 25: 2-Cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridină.



Etapă A: 2-Cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridină. Într-o eprubetă etanșată s-a adăugat în ordine 2-cloro-3-iodopiridină (1,25 g, 5,22 mmol), clorură de litiu anhidră (553mg, 13,05 mmol), DMF (13 mL), tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-piran (0,8 mL, 5,7 mmol), și PdCl₂(PPh₃)₂ (183mg, 0,261 mmol). Soluția a fost degazată prin barbotare de azot gazos timp de 5 min. Apoi s-a adăugat TEA (2,2 mL, 15,7 mmol), și amestecul de reacție a fost degazat cu azot gazos timp de 1 min. Amestecul de reacție a fost etanșat și agitat energic la 50 °C timp de 15 h. După terminare, amestecul de reacție a fost răcit la 20 °C și turnat în EtOAc (100 mL). Faza organică a fost spălată de cinci ori cu apă (250 mL total), o dată cu saramură, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0% până la

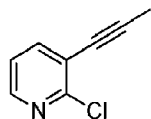
20%) a dat compusul din titlu ca un ulei portocaliu (1,17 g, 89%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{14}ClNO_2$ 251,1, m/z găsită 252,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (dd, $J = 4,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 4,94 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H), 3,90 (ddd, $J = 11,5, 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,49 (m, 4H).

Intermediar 26: 2-Cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină.



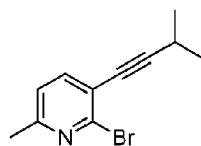
Intr-o eprubetă etanșată conținând o soluție de 2-cloro-3-iodo-6-(trifluorometil)piridină (obținută de la Etapa A din Intermediar 23, 2,0 g, 6,44 mmol) în toluen (19 mL) s-au adăugat în ordine $Pd(PPh_3)_4$ (506 mg, 0,438 mmol), iodură de cupru(I) (147 mg, 0,773 mmol) și tributil(1-propinil)staniu (1,3 mL, 4,4 mmol). Soluția a fost degazată prin barbotare cu azot timp de câteva minute și agitată energic la 100 °C timp de 18 h. După terminare, amestecul de reacție a fost răcit la 20 °C, și masa de reacție a fost stinsă prin adăugarea de fluorură de potasiu aq. 2M. Amestecul rezultat a fost filtrat pentru a îndepărta insolubilele. Fazele au fost separate, și faza organică a fost uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc în hexani 0 până la 15%) a dat compusul din titlu (1,14 g, 64%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

Intermediar 27: 2-Cloro-3-(prop-1-in-1-il)piridină.



Intr-o eprubetă etanșată s-a adăugat în ordine 2-cloro-3-iodopiridină (1,0 g, 4,2 mmol), clorură de litiu anhidră (443mg, 10,4 mmol), și DMF (10 mL). Eprubeta a fost degazată prin barbotare cu azot timp de 10 minute. Apoi s-au adăugat în ordine TEA (1,7 mL, 12,5mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (293 mg, 0,418 mmol), și tributil(1-propinil)staniu (1,3 mL, 4,4 mmol). Eprubeta a fost etanșată sub atmosferă de azot și agitată energic la 80 °C timp de 18 h. După terminare, amestecul de reacție a fost răcit la 20 °C, și masa de reacție a fost turnată în metanol (25 mL) și s-a adăugat KF (50% pe Celite®) (1,0 g). Suspensia rezultată a fost agitată energic la 20 °C timp de 1 oră, diluată cu EtOAc (150 mL) și filtrată pentru a îndepărta insolubilele. Faza organică a fost spălată cu apă (5 x 400 mL total), saramură (1X), uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc în hexani 0 până la 10%) a furnizat compusul din titlu ca ulei incolor (565 mg, 89%) care s-a solidificat după ședere peste noapte în ace incolore. MS (ESI): masă calc. pentru C_8H_6ClN 151,0, m/z găsită 152,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

Intermediar 28: 2-Bromo-6-metil-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină.

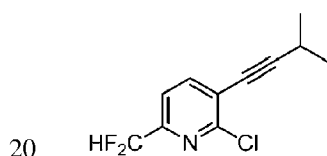


Etapa A: Trifluorometansulfonat de 2-bromo-6-metilpiridin-3-il. Intr-un flacon din sticlă de 20 mL, la microunde, s-a adăugat 2-bromo-3-hidroxi-5-metilpiridină (840 mg, 4,47 mmol), N,N-bis(trifluorometansulfonil)anilină (1,76g, 4,91 mmol), K_2CO_3 (679 mg, 4,94 mmol), și THF (9 mL), și flaconul a fost etanșat sub o atmosferă de azot gazos. Apoi, flaconul a fost încălzit la 100 °C într-un reactor cu microunde timp de 15 min. După terminare, soluția de reacție a fost diluată cu EtOAc și turnată în apă. Faza organică a fost spălată o dată cu saramură, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid până la un reziduu uleios incolor. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani 0:100 până la 20:80) a dat compusul din titlu (1,31 g, 92%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_7H_5BrF_3NO_3S$ 318,9, m/z găsită 319,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 - 7,50

(d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (dd, $J = 8,3, 0,6$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ - 73,16 (s).

Etapă B: 2-Bromo-6-metil-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină. În două eprubete separate din sticlă au fost repartizați uniform următorii reactivi, în ordine: trifluorometansulfonat de 2-bromo-6-metilpiridin-3-il (695 mg, 2,17 mmol), clorură de litiu anhidră (304 mg, 7,17 mmol), DMF (22 mL), și TEA (0,91 mL, 6,5 mmol). Soluțiile au fost degazate prin barbotare cu azot timp de 2 min, apoi următorii reactivi au fost repartizați uniform între cele două eprubete și adăugați la amestecul de reacție în ordine: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (152 mg, 0,217 mmol), și 3-metil-1-butină (0,51 mL, 4,99 mmol). Eprubetele au fost etanșate și încălzite cu agitare energetică la 50 °C timp de 40 h. După terminare, amestecurile de reacție au fost răcite la 20 °C, și masa de reacție a fost turnată în EtOAc (150 mL). Faza organică a fost spălată de patru ori cu apă (400 mL total), o dată cu saramură, uscată (MgSO_4), filtrată, și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani 0:100 până la 20:80) a dat compusul din titlu (140 mg, 27%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$ 237,0, m/z găsită 238,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,57 - 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (dd, $J = 7,8, 0,7$ Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,32 - 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Intermediar 29: 2-Cloro-6-(difluorometil)-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină.

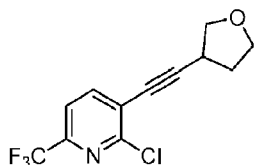


Etapă A: 5-Bromo-6-cloropicolinaldehidă. Intr-un balon cu fund rotund conținând (5-bromo-6-cloropiridin-2-il)metanol (405 mg, 1,82 mmol) s-a adăugat 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-onă (Dess-Martin periodinan) (811 mg, 1,91 mmol) și DCM (18 mL, 282 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat rapid la 20 °C timp de 30 min. După terminare, amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO_3 aq. sat. (10 mL) și tiosulfat de sodiu apos 10% (10 mL). Amestecul bifazic rezultat a fost agitat energetic timp de 60 min, și cele două faze au fost separate. Faza organică a fost extrasă încă o dată cu DCM. Fazele organice combinate au fost uscate (MgSO_4), filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (420 mg, 100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Etapă B. 3-Bromo-2-cloro-6-(difluorometil)piridină. Intr-un balon cu fund rotund conținând 5-bromo-6-cloropicolinaldehidă (420 mg, 1,91 mmol) sub atmosferă de azot s-a adăugat DCM (19 mL). Balonul a fost răcit la -20 °C și s-a adăugat DAST (0,6 mL, 4,2 mmol). După 5 min, balonul a fost îndepărtat din baia de răcire și lăsat să se încălzească la 20 °C. După 90 min, masa de reacție a fost stinsă prin turnare pe gheață (50 mL), urmată de adăugare de NaHCO_3 aq. sat. (-10 mL) până când s-a atins pH $\square$ 7. Fazele au fost separate, și faza apoasă a fost extrasă cu DCM. Organicele au fost combinate, uscate (MgSO_4), filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a furniza compusul din titlu (450 mg, 97%) ca ulei portocaliu tulbure. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 55,0$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -115,85 (d, $J = 55,1$ Hz).

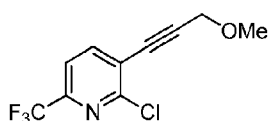
Etapă C. 2-Cloro-6-(difluorometil)-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină. Intr-o eprubetă etanșată s-a adăugat în ordine 3-bromo-2-cloro-6-(difluorometil)piridină (150 mg, 0,62 mmol), clorură de litiu anhidră (79 mg, 1,9 mmol), și DMF (3 mL). Soluția a fost degazată prin barbotare cu azot timp de 3 min. Apoi s-a adăugat TEA (0,3 mL, 1,9 mmol), urmată de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (43 mg, 0,062 mmol) și 3-metil-1-butină (0,08 mL, 0,7 mmol). Eprubeta a fost imediat etanșată sub atmosferă de azot, și încălzită cu agitare energetică la 50 °C timp de 40 h. După terminare amestecul de reacție a fost răcit la 20 °C și masa de reacție a fost turnată în EtOAc (50 mL). Faza organică a fost spălată de patru ori cu apă (200 mL total), o dată cu saramură, și organicele combinate au fost uscate (MgSO_4), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani 0:100 până la 10:90) a dat compusul din titlu (120 mg, 68%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}$ 229,0, m/z găsită 230,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,56 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H), 2,95 - 2,76 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -115,88 (d, $J = 55,1$ Hz).

55

Intermediar 30: 2-Cloro-3-((tetrahidrofuran-3-il)etinil)-6-(trifluorometil)piridină.

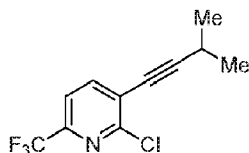
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 23. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{12}H_9ClF_3NO$ 275,0, m/z găsită 276,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,17 - 4,04 (dd, $J = 8,3, 7,4$ Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (ddd, $J = 8,5, 7,5, 6,2$ Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (dd, $J = 8,3, 6,6$ Hz, 1H), 3,41 - 3,20 (ddd, $J = 13,7, 8,4, 6,7$ Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (dddd, $J = 12,3, 8,5, 7,4, 6,3$ Hz, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H).

10

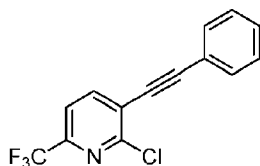
Intermediar 31: 2-Cloro-3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină

15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 23, utilizând 3-metoxiprop-1-ină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{10}H_7ClF_3NO$ 249,0, m/z găsită 249,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (dd, $J = 7,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68,06 (s).

20

Intermediar 32: 2-Cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină.

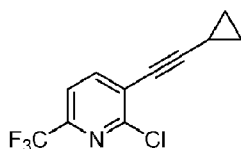
25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 23. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{11}H_9ClF_3N$ 247,0, m/z găsită 247,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 - 7,84 (dd, $J = 7,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,93 - 2,80 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67,93 (s).

Intermediar 33: 2-Cloro-3-(feniletinil)-6-(trifluorometil)piridină.

30

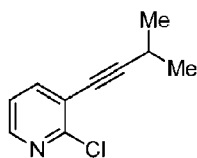
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 23. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_7ClF_3N$ 281,0, m/z găsită 281,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H).

35

Intermediar 34: 2-Cloro-3-((4-fluorofenil)etinil)-6-(trifluorometil)piridină. VILL ssanchez 1284

40

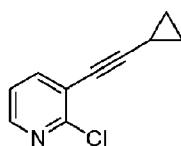
40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 23. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{11}H_7ClF_3N$ 245,0, m/z găsită 245,9 $[M+H]^+$.

Intermediar 35: 2-Cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{10}H_{10}ClN$ 179,1, m/z găsită 180,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 2,89 - 2,79 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Intermediar 36: 2-Cloro-3-(ciclopropiletinil)piridină.

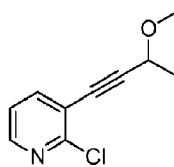
10



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{10}H_8ClN$ 177,0, m/z găsită 178,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 - 8,24 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,91 - 0,85 (m, 2H).

Intermediar 37: 2-Cloro-3-(3-metoxibut-1-in-1-il)piridină.

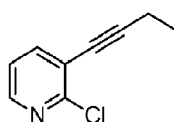
20



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{10}H_{10}ClNO$ 195,0, m/z găsită 196,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 - 8,31 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Intermediar 38: 3-(But-1-in-1-il)-2-cloropiridină.

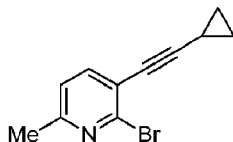
30



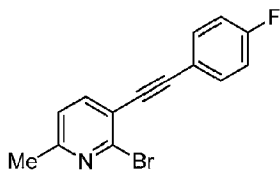
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25. MS (ESI): masă calc. pentru C_9H_8ClN 165,0, m/z găsită 166,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 - 8,26 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 1H), 2,49 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Intermediar 39: 2-Bromo-3-(ciclopropiletinil)-6-metilpiridină.

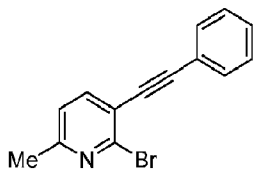
35



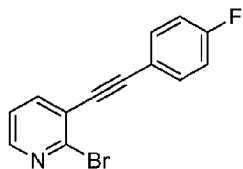
40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{11}H_{10}BrN$ 235,0, m/z găsită 236,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 40: 2-Bromo-3-((4-fluorofenil)etnil)-6-metilpiridină.

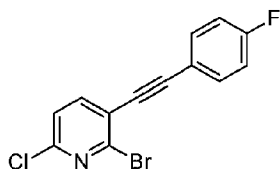
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28, utilizând 1-etnil-4-fluorobenzen. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_9BrFN$ 289,0, m/z găsită 290 $[M+H]^+$.

Intermediar 41: 2-Bromo-6-metil-3-(feniletinil)piridină.

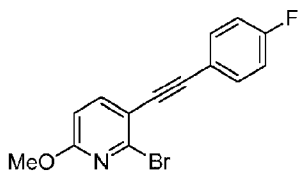
10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{10}BrN$ 271,0, m/z găsită 273,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Intermediar 42: 2-Bromo-3-((4-fluorofenil)etnil)piridină.

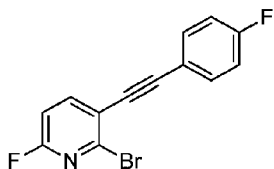
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28.

Intermediar 43: 2-Bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etnil)piridină.

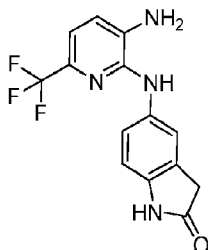
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28.

Intermediar 44: 2-Bromo-3-((4-fluorofenil)etnil)-6-metoxipiridină.

25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28.

Intermediar 45: 2-Bromo-6-fluoro-3-((4-fluorofenil)etnil)piridină.

30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 28.

Intermediar 46: 5-((3-Amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă.

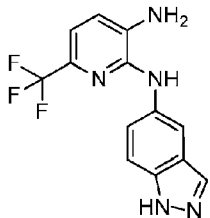
5

Etapa A: 5-((3-Nitro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (27 g, 120 mmol), 5-aminoindolin-2-onă (18 g, 120 mmol), și TEA (24 g, 240 mmol) în THF (250 mL) a fost refluxată la 90 °C timp de 12 h. Masa de reacție a fost diluată cu eter (200 mL) și agitată timp de 20 min unde s-a format precipitat. Masa de reacție a fost filtrată și solidul a fost uscat în etuvă la 45 °C pentru a da compusul din titlu ca solid maro (21 g, 86%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_9F_3N_4O_3$, 338,1; m/z găsită, 339,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: 5-((3-Amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 5-((3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (20 g, 59 mmol), Pd/C 10% (10 g), și MeOH (1L) a fost suflată cu H_2 la presiune de 20 atm. Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost filtrată și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Solidul rezultat a fost suspendat cu EtOH și uscat în etuvă la 45 °C pentru a da compusul din titlu ca un solid alburiu (12 g, 66%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{11}F_3N_4O$, 308,1 m/z găsită, 309,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 47: N^2 -(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină.

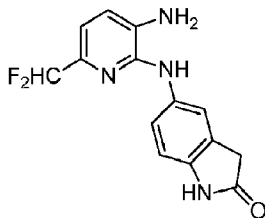
20



O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (1,0 g, 4,4 mmol) și 1H-indazol-5-amină (0,58 g, 4,4 mmol) în DMF (22 mL) a fost încălzită la 110 °C. După 3 h, s-a adăugat ditionit de sodiu (3,0 g, 17,7 mmol) și amestecul a fost agitat la 110 °C timp de 5 ore. Masa de reacție a fost diluată cu apă (200 mL) și agitată timp de 20 min când s-a format un precipitat. Masa de reacție a fost filtrată și solidul a fost spălat cu H_2O și uscat în etuvă la 45 °C pentru a da compusul din titlu (0,78 g, 60%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{10}F_3N_5$, 293,1 m/z găsită, 294,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 48: 5-((3-Amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă.

30



Etapa A: Acid 6-cloro-5-nitropicolinic. 2-Cloro-6-metil-3-nitropiridină (11,0 g, 63,7 mmol) a fost dizolvată în H_2SO_4 conc. (30 mL) și soluția rezultată a fost agitată timp de 10 min pentru a forma o soluție gălbuie vâscoasă. La soluția rezultată s-a adăugat dicromat de sodiu dihidrat (25,7 g, 86,4 mmol) în șarje încet (atenție: procedeul a fost puternic exoterm). După agitare 2 h la rt, amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C timp de 16 h. La amestecul de reacție s-a adăugat gheață (300 g) și s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit în congelator și precipitatul rezultat a fost filtrat, spălat cu apă rece-gheață și uscat sub vid înaintat pentru a da un solid verzui drept compus din titlu (10,1 g, 54,8%, 70% pur). MS (ESI): masă calc. pentru $C_6H_3ClN_2O_4$, 202,0; m/z găsită, 202,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 - 8,40 (m, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H).

Etapă B: 6-Cloro-5-nitropicolinat de etil. La un amestec de acid 6-cloro-5-nitropicolinic (6,0 g, 17,8 mmol) în EtOH (60 mL) s-a adăugat *p*-TsOH (0,47 g, 2,5 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 85 °C peste noapte. Soluția verzuie rezultată a fost concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca solid alburiu (4,47 g, 92,7%).

5 MS (ESI): masă calc. pentru C₈H₇ClN₂O₄, 230,0; m/z găsită, 231,0 [M+H]⁺.

Etapă C: (6-Cloro-5-nitropiridin-2-il)metanol. La o soluție de 6-cloro-5-nitropicolinat de etil (4,5 g, 16,5 mmol) în DCM (50 mL) s-a adăugat încet DIBAL (1,0 M în THF, 33,0 mL, 33,0 mmol). După 30 min, la soluția rezultată s-a adăugat încet încă 2 eq. de DIBAL (1,0 M în THF, 33,0 mL, 33,0 mmol) și s-a agitat timp de 30 min. Soluția rezultată s-a adăugat în porții la soluția de sare Rochelle sat. rece (100 mL) pentru a evita supraîncălzirea și amestecul rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) și DCM (150 mL). Amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul rezultat a fost extras suplimentar cu DCM (2x150 mL), uscat (Na₂SO₄), filtrat, și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/Hexan 0 până la 50%) a dat compusul din titlu ca ceară gălbuie (2,0 g, 40%). MS (ESI): masă calc. pentru C₆H₃ClN₂O₃, 188,0; m/z găsită, 189,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H).

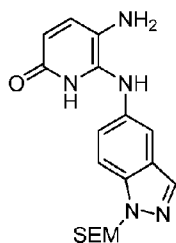
Etapă D: 6-Cloro-5-nitropicolinaldehidă. La o soluție de (6-cloro-5-nitropiridin-2-il)metanol (1,14 g, 6,05 mmol) în DCM (100 mL) s-a adăugat Dess-Martin periodinan (3,85 g, 9,07 mmol). Amestecul tulbure maro rezultat a devenit soluție clară după 30 minute de agitare la temperatura ambiantă. După 3 h, la amestecul de reacție s-a adăugat încet soluție sat. de NaHCO₃ (50 mL), apoi amestecul rezultat a fost diluat cu DCM (100 mL) și apă (50 mL). Amestecul a fost extras suplimentar cu DCM (2x100 mL). Extractele combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/Hexan 0 până la 50%) a dat compusul din titlu ca ulei maro (0,83 g, 74%). MS (ESI): masă calculată pentru C₆H₃ClN₂O₃, 186,0; m/z găsită, 186,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10,05 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

Etapă E: 2-Cloro-6-(difluorometil-3-nitropiridină). La o soluție de 6-cloro-5-nitropicolinaldehidă (0,834 g, 4,47 mmol) în DCM anhidru (20 mL) la -50 °C s-a adăugat DAST (1,18 mL, 8,94 mmol). Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă după 1 h. După agitare încă o oră, la soluție s-a adăugat încet soluție sat. de NaHCO₃ (50 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu DCM (3x50 mL). Extractele combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/Hexan 0 până la 20%) a dat compusul din titlu ca ulei maro (0,76 g, 82%). MS (ESI): masă calc. pentru C₆H₃ClF₂N₂O₂, 208,0; m/z găsită, 209,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (t, *J* = 54,6 Hz, 1H).

Etapă F: 5-((6-Difluorometil)-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Un amestec de 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (1,8 mL, 1,0 M în benzen, 1,8 mmol), 5-aminoindolin-2-onă (330 mg, 2,16 mmol), și bază Hunig (0,62 mL, 3,6 mmol) în EtOH (10 mL) a fost refluxat la 90 °C timp de 3 ore. Masa de reacție a fost răcită și s-a format un precipitat. Amestecul a fost filtrat și precipitatul a fost spălat cu EtOH rece. Solidul a fost uscat sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu ca solid maro (510 mg, 88%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₁₀F₂N₄O₃, 320,1; m/z găsită, 321,0 [M+H]⁺.

Etapă G: 5-((3-Amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Un amestec de 5-((6-(difluorometil)-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă (510 mg, 1,6 mmol), Pd/C 10% (54 mg) în EtOH (13 mL) și THF (13 mL) într-un balon de 100 mL a fost plasat sub un balon de H₂ și agitat timp de 16 h. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® și soluția rezultată a fost concentrată in vid pentru a da compusul dorit ca solid gri (464 mg, 100%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₁₂F₂N₄O, 290,1 m/z găsită, 291,0 [M+H]⁺.

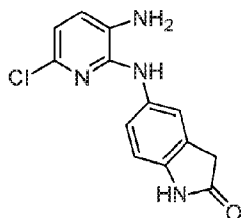
Intermediar 49: 5-Amino-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2(1H)-onă.



Etapă A: 5-Nitro-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2(1H)-onă. O soluție de 6-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-onă (Intermediar 4, 500 mg, 2,86 mmol), 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină (Intermediar 9, 755 mg, 2,86 mmol), și Et₃N (0,5 mL, 2,86 mmol) în DMF (10,0 mL) a fost refluxată la 100 °C timp de 2 ore. Masa de reacție a fost diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), și concentrate in vid. Reziduul rezultat a fost triturat în metanol pentru a da compusul din titlu ca solid galben (920 mg, 80%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₂₃N₅O₄Si, 401,5; m/z găsită, 402,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 0,99 - 0,85 (m, 2H), 0,04 - 0,01 (s, 9H).

Etapă B: 5-Amino-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2(1H)-onă. O soluție de 5-nitro-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2(1H)-onă (700 mg, 1,75 mmol), Pd/C 10% (295 mg), și MeOH-THF (2:1) (30,0 mL) într-un balon de 250 mL a fost suflată cu H₂ la presiune de 20 atm. Amestecul a fost agitat la rt timp de 1 oră. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, DCM/MeOH) a dat compusul din titlu (357 mg, 55%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₂₅N₅O₂Si, 371,5 m/z găsită, 372,51 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (dd, *J* = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,83 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 1,00 - 0,82 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

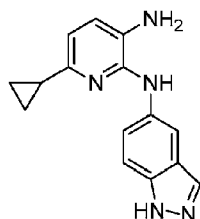
Intermediar 50: 5-((3-Amino-6-cloropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă.



Etapă A: 5-((6-Cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 2,6-dicloro-3-nitropiridină (1,0 g, 5,18 mmol), 5-aminoindolin-2-onă (768 mg, 5,18 mmol), și trietilamină (1,4 mL, 10,4 mmol) în THF (10 mL) a fost agitată 70 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat in vid pentru a furniza compusul din titlu (1,95 g, 123%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₃H₉ClN₄O₃ 304,0, m/z găsită 305,1 [M+H]⁺.

Etapă B: 5-((3-Amino-6-cloropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă. La o soluție de 5-((6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă (1,75 g, 5,74 mmol) în etanol (35 mL) și apă (7 mL) s-a adăugat fier (1,28 g, 23,0 mmol) și clorură de amoniu (35 mg, 0,66 mmol). Masa de reacție a fost agitată la rt timp de 18 ore apoi refluxată timp de 3 ore. Masa de reacție a fost răcită și filtrată prin Celite® și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Solidul rezultat a fost agitat în EtOAc (100 mL) și carbonat de sodiu aq. sat. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat (Na₂SO₄), filtrat, și concentrat sub presiune redusă. Acesta a furnizat compusul din titlu ca solid gri închis (1,07 g, 68%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₃H₁₁ClN₄O, 274,1 m/z găsită, 275,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,32, 2,08 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,47 (s, 2H).

Intermediar 51: 6-Ciclopropil-N²-(1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină.

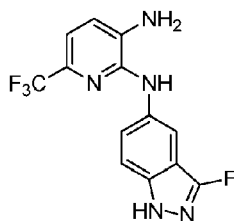


Etapă A: N-(6-Ciclopropil-3-nitropiridin-2-il)-1H-indazol-5-amină. O soluție de 2-cloro-6-ciclopropil-3-nitropiridină (Intermediar 1, 427 mg, 2,15 mmol), 1H-indazol-5-amină (286 mg, 2,15

mmol), și Et₃N (0,60 mL, 4,30 mmol) în THF (7,0 mL) a fost refluxată la 70 °C timp de 4 ore. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și apă. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3), uscat (Na₂SO₄), filtrat, și concentrat în vid. Produsul a fost preluat presupunând randament cantitativ. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₁₃N₅O₂ 295,3, m/z găsită 296,0 [M+H]⁺.

- 5 Etapa B: 6-Ciclopropil-N²-(1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină. O soluție N-(6-ciclopropil-3-nitropiridin-2-il)-1H-indazol-5-amină (297 mg, 1,01 mmol) și Pd/C 10% (107 mg, 0,101 mmol) în EtOH/THF (1:1 v/v, 0,1 M) a fost agitată sub hidrogen la rt timp de 5 ore. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® cu MeOH și soluția rezultată a fost concentrată în vid pentru a furniza compusul din titlu cu randament cantitativ. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₁₅N₅ 265,3, m/z găsită 266,1 [M+H]⁺.

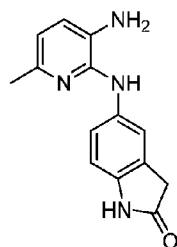
Intermediar 52: N²-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină.



- 15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 52 utilizând 3-fluoro-1H-indazol-5-amină (Intermediar 22) și 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină ca materii prime. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H).

Intermediar 53: 5-((3-Amino-6-metilpiridin-2-il)amino)indolin-2-onă.

20

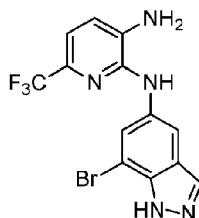


- 25 Etapa A: 5-((6-Metil-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 2-cloro-6-metil-3-nitropiridină (5,0 g, 5,9 mmol), 5-aminooxindol (5,3 g, 35 mmol), și bază Hunig (10 mL, 58 mmol) în EtOH (100 mL) a fost refluxată la 90 °C timp de 5 ore. Masa de reacție a fost filtrată și solidul a fost spălat cu etanol și vid uscat pentru a da compusul din titlu ca solid negru (6,2 g, 75%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₁₂N₄O₃, 284,1; m/z găsită, 285,0 [M+H]⁺.

- 30 Etapa B: 5-((3-Amino-6-metilpiridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Un amestec de 5-((6-metil-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă (6,15 g, 21,6 mmol), SnCl₂ dihidrat (14,6 g, 64,9 mmol), MeOH (50 mL) și EtOAc (200 mL) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute urmat de încălzirea la 85°C timp de 4 ore. Amestecul a fost răcit și la el s-a adăugat o altă porțiune de SnCl₂ dihidrat (8,3 g, 32,5 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 85°C timp de 5 ore. Amestecul a fost răcit și concentrat în vid. La reziduu s-a adăugat MeOH (150 mL) și amestecul rezultat a fost încălzit la 50 °C. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și precipitatul a fost spălat cu MeOH. Solidul gri a fost vid uscat pentru a da un solid gri (4,24 g, 77,3%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₁₄N₄O, 254,1 m/z găsită, 255,1 [M+H]⁺.

Intermediar 54: N²-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină.

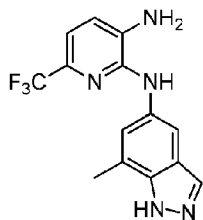
40



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 47. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_9BrF_3N_5$, 371,0 m/z găsită, 372,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 55: N^2 -(7-Metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină.

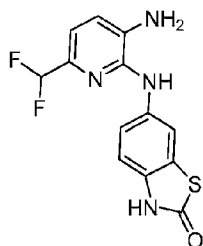
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 47. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{12}F_3N_5$, 307,1; m/z găsită, 308,0 $[M+H]^+$

Intermediar 56: 6-((3-Amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-2(3*H*)-onă.

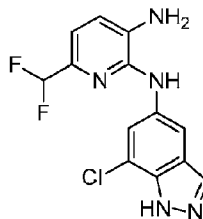
10



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 48. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{10}F_2N_4OS$, 308,0; m/z găsită, 309,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,64-6,32 (m, 1H).

15

Intermediar 57: N^2 -(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-6-(difluorometil)piridin-2,3-diamină.

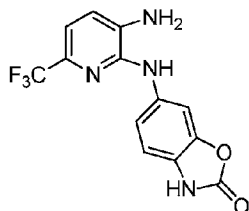


20

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 48. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{10}ClF_2N_5$, 309,1; m/z găsită, 310,1 $[M+H]^+$.

Intermediar 58: 6-((3-Amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[dioxazol-2(3*H*)-onă.

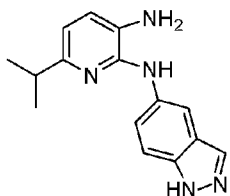
25



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 51. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_9F_3N_4O_2$, 310,1; m/z găsită, 311,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 3H).

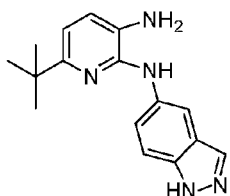
30

Intermediar 59: N^2 -(1*H*-Indazol-5-il)-6-izopiridin-2,3-diamină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 51. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{17}N_5$ 267,1; m/z găsită 268,1 $[M+H]^+$.

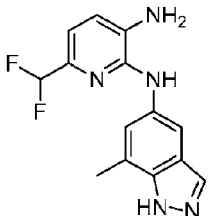
5 **Intermediar 60: 6-(tert-Butil)-N²-(1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 51. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{19}N_5$, 281,2; m/z găsită, 282,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

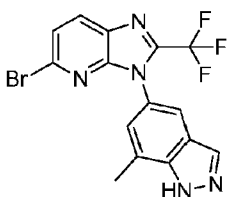
Intermediar 61: 6-(Difluorometil)-N²-(7-metil-1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină.

15



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 48, utilizând 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (Intermediar 48, produs din Etapa E) și 7-metil-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{13}F_2N_5$, 289,2 m/z găsită, $[M+H]^+ = 290,1$.

20 **Intermediar 62: 5-Bromo-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.**



25

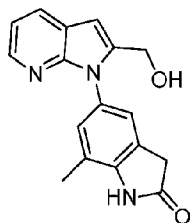
Etapa A: 6-Bromo-N²-(7-metil-1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină. La o soluție de 2,6-dibromo-3-nitropiridină (564 mg, 2 mmol) și 7-metil-1H-indazol-5-amină (280 mg, 1,9 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat TEA (0,556 mL, 4 mmol). După 12 h masa de reacție a fost concentrată in vid și solidul rezultat a fost dizolvat în DMF (7,6 mL). Apoi adăugat într-o porție ditionit de sodiu (993 mg, 5,7 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C. După 2 h, masa de reacție a fost diluată cu apă (2 mL) și lăsată să se agite la rt. După 90 min, soluția a fost diluată cu EtOAc (20 mL) și stratul organic spălat cu apă (3x20 mL), uscat (Na_2SO_4), filtrat, și concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (450 mg) care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

30 **Etapa C: 5-Bromo-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.** Într-un flacon pentru microunde, s-a adăugat 6-bromo-N²-(7-metil-1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină brută (636 mg) și TFA (1 mL). Flaconul a fost închis cu capac și amestecul de reacție încălzit la 100 °C timp de 60 min sub iradiere cu microunde. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat in vid și rezidul rezultat diluat cu EtOAc/bicarbonat de sodiu saturat. Straturile au fost separate și stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat, și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc in

35

hexani 0-100%) a dat compusul din titlu (135 mg). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9BrF_3N_5$, 395,0; m/z găsită, 396,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

Intermediar 63: 5-(2-(Hidroximetil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.

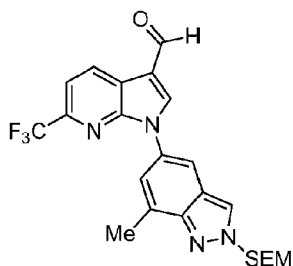


Etapa A: 7-Metil-5-((3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Într-un flacon pentru microunde de 20-mL s-a adăugat 2-cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridină (Intermediar 25, 250 mg, 0,993 mmol), 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10, 161 mg, 0,993 mmol), pre-catalizator BrettPhos Pd de a treia generație (90 mg, 0,099 mmol), Cs_2CO_3 (0,971 g, 2,98 mmol), și 1,4-dioxan (5,1 mL). Suspensia rezultată a fost degazată prin barbotare de azot gazos în timp ce s-a agitat 5 min. Flaconul a fost etanșat sub atmosferă de azot și încălzit la 110 °C într-o baie cu ulei timp de 17,5 ore. Apoi, soluția de reacție a fost partiționată între EtOAc (100 mL) și clorură de amoniu apoasă saturată (25 mL). Faza apoasă a fost extrasă încă de două ori cu EtOAc (50 mL total). Fazele organice combinate au fost spălate o dată cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate, și concentrate. Purificarea (FCC, SiO_2 , metanol în DCM 0% până la 5%) a dat compusul din titlu (64 mg, 17%) ca amestec cu 7-metil-5-(2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (37 mg, 8%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{23}N_3O_3$ 377,2; m/z găsită 378,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: 7-Metil-5-(2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. Într-o eprubetă etanșată conținând o suspensie de 7-metil-5-((3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (30 mg, 0,08 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (0,8 mL) s-a adăugat TBAF (1 M în THF, 0,16 mL, 0,16 mmol). Amestecul de reacție a fost suflat scurt timp cu azot gazos, etanșat, și agitat la 100 °C (s-a observat reflux) timp de 1 oră. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc (15 mL), și faza organică a fost spălată de trei ori cu apă (10 mL), o dată cu saramură (2 mL), uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată. Purificarea (FCC, SiO_2 , metanol în DCM 0% până la 10%) a dat compusul din titlu (24 mg, 80%) ca solid maro sticlos. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{23}N_3O_3$ 377,2, m/z găsită 378,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 6,5, 2,8$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (dt, $J = 11,0, 3,8$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85 - 1,38 (m, 6H).

Etapa C: 5-(2-(Hidroximetil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă. La o suspensie de 7-metil-5-(2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (22 mg, 0,058 mmol) în MeOH (0,58 mL, 0,058 mmol) s-a adăugat acid clorhidric concentrat (6,95 μL , 0,0641 mmol). Masa de reacție a fost etanșată sub atmosferă ambiantă și agitată la 20 °C timp de 90 min. După terminare, masa de reacție a fost partiționată între EtOAc (20 mL) și $NaHCO_3$ aq. sat. (2 mL). Faza apoasă a fost extrasă încă de două ori cu EtOAc (10 mL total). Organicele au fost combinate, uscate ($MgSO_4$), filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu (16,7 mg, 98%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 293,1, m/z găsită 294,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

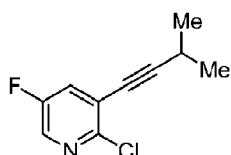
Intermediar 64: 1-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbaldehidă.



5 Etapa A: 7-Metil-5-(6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol. Un amestec de 5-bromo-7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (Intermediar 13, 458 mg, 1,34 mmol), 6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridină (250 mg, 1,34 mmol), [Pd(II)(π -Cinamil)Cl]₂ (43,3 mg, 0,0806 mmol), BippyPhos (84 mg, 0,16 mmol) și *terț*-butoxid de sodiu (186 mg, 1,88 mmol) în 1,4-dioxan (9 mL) a fost încălzit într-un reactor cu microunde la 150 °C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O și extras cu EtOAc (25 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtO Ac/hexani, 0:100 până la 50:50) a dat compusul din titlu (223 mg, 37%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₂H₂₅F₃N₄OSi, 446,2; m/z găsită, 447,1 [M+H]⁺.

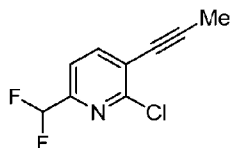
10 Etapa B: 1-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehidă. Oxiclorură de fosfor (63,5 μ L, 0,67 mmol) s-a adăugat în picătură la DMF (1 mL) la 0 °C și s-a agitat timp de 10 minute. 7-Metil-5-(6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (215 mg, 0,48 mmol) în DMF (1 mL) s-a adăugat încet la soluția rezultată și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 3 ore și apoi lăsat să se agite la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție s-a adăugat încet la o soluție răcită, saturată de NaHCO₃ (10 mL) la 0 °C. Amestecul bifazic a fost apoi extras cu EtOAc (5 mL x 3), și straturile organice combinate uscate (Na₂SO₄) și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc:DCM, 0:100 până la 50:50) a dat compusul din titlu (124 mg, 54%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₃H₂₅F₃N₄O₂Si, 474,2; m/z găsită, 475,1 [M+H]⁺.

25 **Intermediar 65: 2-Cloro-5-fluoro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină.**



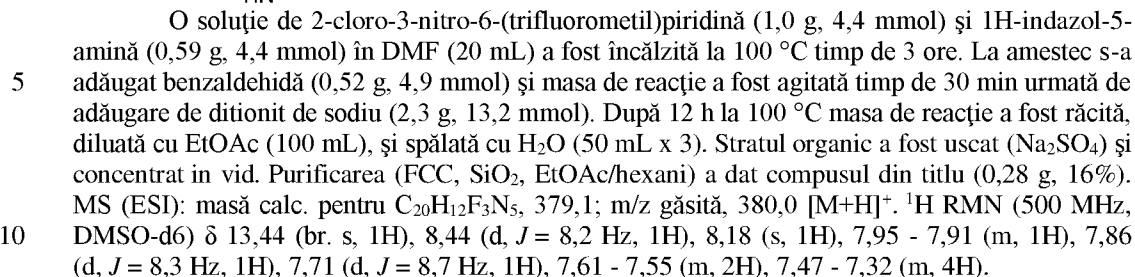
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu 2-cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridină (Intermediar 25), utilizând 3-bromo-2-cloro-5-fluoropiridină. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₀H₉ClFN, 197,0; m/z găsită, 198,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 2,91 - 2,78 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -130,32 (d, J = 7,7 Hz).

35 **Intermediar 66: 2-Cloro-6-(difluorometil)-3-(prop-1-in-1-il)piridină.**

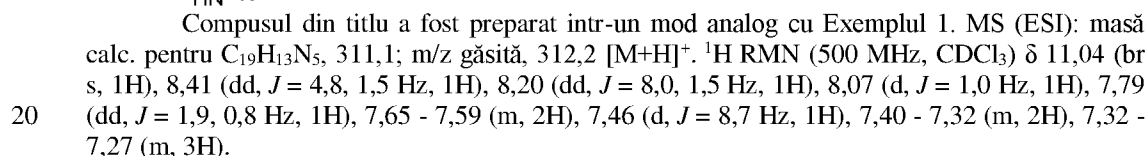


40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 26), utilizând 3-bromo-2-cloro-6-(difluorometil)piridină (Intermediar 29, produs din Etapa B). ¹H RMN (500 MHz, CDC13) δ 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H).

Exemplul 1: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



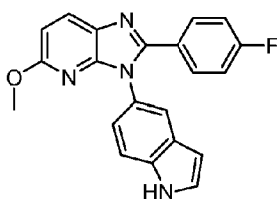
Exemplul 2: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină.



25  Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{15}N_5$, 325,1; m/z găsită, 326,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,37 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

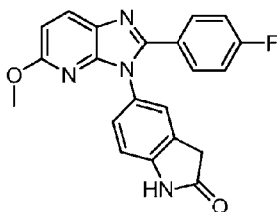
35 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{14}FN_5$, 343,1; m/z găsită, 344,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,38 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 2,48 (s, 3H).

Exemplul 5: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină.



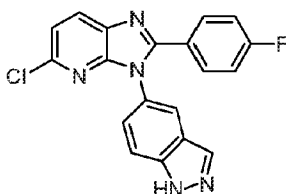
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{15}FN_4O$, 358,1; m/z găsită, 359,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (br s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,63 - 6,59 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

10 **Exemplul 6: 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.**



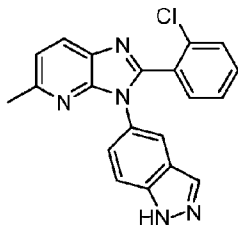
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{15}FN_4O_2$, 374,1; m/z găsită, 375,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (s, 2H).

Exemplul 7: 5-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.



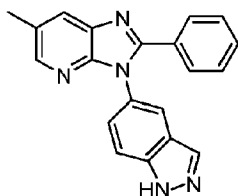
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}ClFN_5$, 363,1; m/z găsită, 364,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H).

25 **Exemplul 8: 2-(2-Clorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină.**



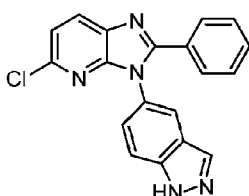
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{14}ClN_5$, 359,1; m/z găsită, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,25 (br s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 4H), 7,15 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

35 **Exemplul 9: 3-(1H-Indazol-5-il)-6-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină.**



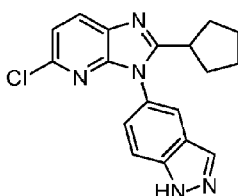
5 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{15}N_5$, 325,1; m/z găsită, 326,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,19 - 8,17 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

Exemplul 10: 5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină.



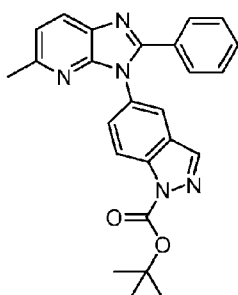
10 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}ClN_5$, 345,1; m/z găsită, 346,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,43 (br s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 4H).

15 **Exemplul 11: 5-Cloro-2-ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.**



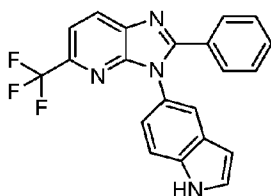
20 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}ClN_5$, 337,1; m/z găsită, 338,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,90 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 2H).

25 **Exemplul 12: 5-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indazol-1-carboxilat de *tert*-butil.**



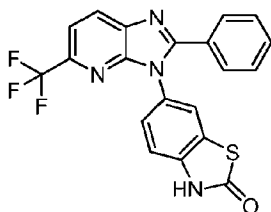
30 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{23}N_5O_2$, 425,2; m/z găsită, 426,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,74 (s, 9H).

Exemplul 13: 3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



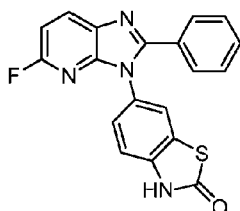
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calculată pentru $C_{21}H_{13}F_3N_4$, 378,1; m/z găsită, 379,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,52 - 6,46 (m, 1H).

Exemplul 14: 6-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



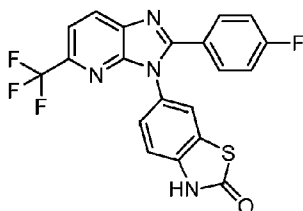
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{11}F_3N_4OS$, 412,1; m/z găsită, 413,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,51 - 7,34 (m, 4H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Exemplul 15: 6-(5-Fluoro-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



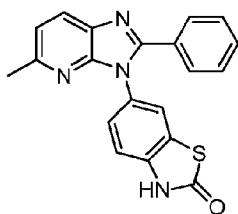
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}FN_4OS$, 362,1; m/z găsită, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,19 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 3H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H).

Exemplul 16: 6-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



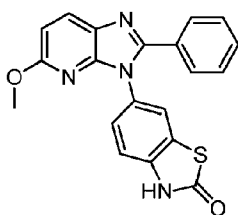
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{10}F_4N_4OS$, 430,1; m/z găsită, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,24 (br s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H).

Exemplul 17: 6-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



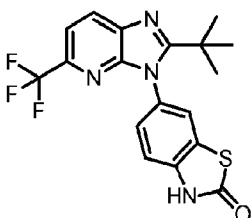
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{14}N_4OS$, 358,1; m/z găsită, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 2,51 (s, 3H).

Exemplul 18: 6-(5-Metoxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



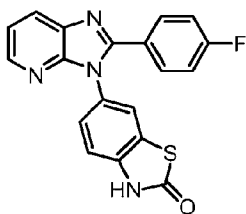
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{14}N_4O_2S$, 374,1; m/z găsită, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

Exemplul 19: 6-[2-tert-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



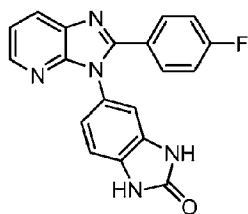
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_4OS$, 392,1; m/z găsită, 393,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,92 (br s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Exemplul 20: 6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}FN_4OS$, 362,1; m/z găsită, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,92 (br s, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 3H).

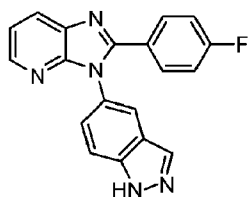
Exemplul 21: 5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}FN_5O$, 345,1; m/z găsită, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,92 (br s, 1H), 10,86 (br s, 1H), 8,30 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H).

Exemplul 22: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.

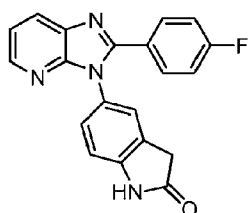
10



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}FN_5$, 329,1; m/z găsită, 330,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,91 (br s, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 2H).

Exemplul 23: 5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

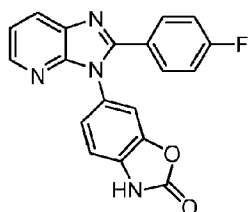
20



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}FN_4O$, 344,1; m/z găsită, 345,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H).

Exemplul 24: 6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.

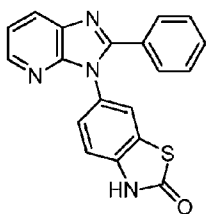
25



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}FN_4O_2$, 346,1; m/z găsită, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,91 (s, 1H), 8,32 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H).

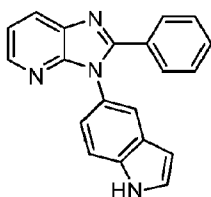
Exemplul 25: 6-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

35



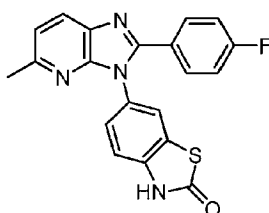
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}N_4OS$, 344,1; m/z găsită, 345,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Exemplul 26: 3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină.



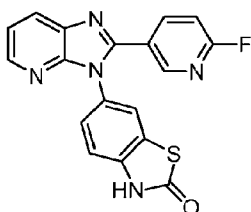
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{14}N_4$, 310,1; m/z găsită, 311,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (dd, $J = 5,0, 1,7$ Hz, 2H), 8,45-8,37 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Exemplul 27: 6-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



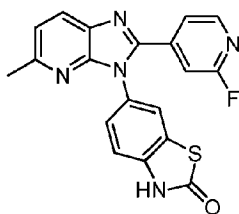
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}FN_4OS$, 376,1; m/z găsită, 377,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,9, 5,3$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 2,68 (s, 3H).

Exemplul 28: 6-[2-(6-Fluoro-3-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



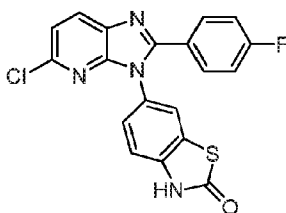
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{10}FN_5OS$, 363,1; m/z găsită, 364,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H).

Exemplul 29: 6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



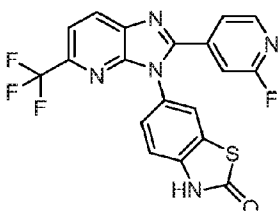
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}FN_5OS$, 377,1; m/z găsită, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ 8,21 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

Exemplul 30: 6-[5-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



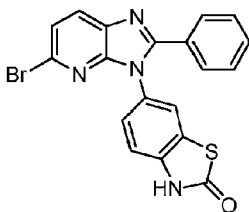
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{10}ClFN_4OS$, 396,0; m/z găsită, 396,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 7,16-7,05 (m, 2H).

Exemplul 31: 6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



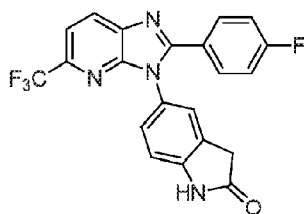
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_9F_4N_5OS$, 431,0; m/z găsită, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (br s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,8, 1,1$ Hz, 3H).

Exemplul 32: 6-(5-Bromo-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}BrN_4OS$, 422,0; m/z găsită, 422,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 2H).

Exemplul 33: 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

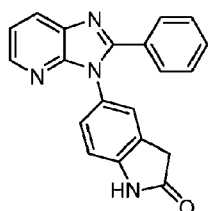


- 5 Etapa A: 5-(2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil. O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (1,0 g, 4,4 mmol) 5-amino-1H-indolo-1-carboxilat de *tert*-butil (0,59 g, 4,4 mmol) în DMF (20 mL) a fost încălzită la 100°C timp de 3 ore. La amestec s-a adăugat 4-fluorobenzaldehidă (0,60 g, 4,9 mmol) și masa de reacție a fost agitată timp de 30 min urmată de adăugare de ditionit de sodiu (2,3g, 13,2 mmol). După 12 h la 100°C masa de reacție a fost răcită, diluată cu EtOAc (100 mL), și spălată cu H₂O (50 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄), și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (1,1 g, 50%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₀F₄N₄O₂, 496,1; m/z găsită, 497,0 [M+H]⁺.

- 10 Etapa B: 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă. La o soluție de 5-(2-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil (0,60 g, 1,2 mmol) în AcOH (30 mL) și H₂O (6 mL) s-a adăugat o soluție de tribromură de piridiniu (0,35 g, 1,1 mmol) în acid acetic (5 mL) și H₂O (1 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C. După 24 h, masa de reacție a fost concentrată in vid, diluată cu NaOH 1N (50 mL), și extrasă cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,09 g, 17%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₂F₄N₄O, 412,1; m/z găsită 413,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H).

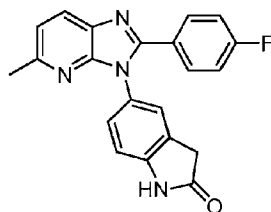
- 25 Exemplul 34-Exemplul 37 au fost făcute în conformitate cu Exemplul 33.

- 25 Exemplul 34: 5-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă.



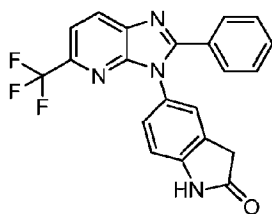
- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 33. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₄N₄O, 326,1; m/z găsită, 327,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,39 - 8,36 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 5H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H).

- 35 Exemplul 35: 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metilimidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



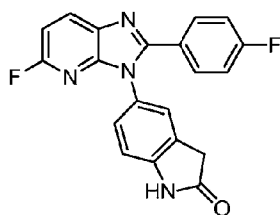
- 40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 33. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₅FN₄O, 358,1; m/z găsită, 359,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

- 40 Exemplul 36: 5-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



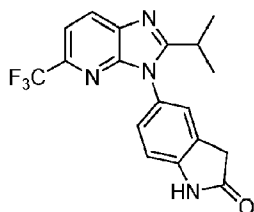
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 33. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}F_3N_4O$, 394,1; m/z găsită, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H).

Exemplul 37: 5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 33. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}F_2N_4O$, 362,1; m/z găsită, 363,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (dd, $J = 8,5, 7,0$ Hz, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 3,62 (s, 2H).

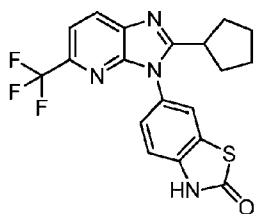
Exemplul 38: 5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



Etapă A: 5-((3-Nitro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (27 g, 120 mmol), 5-aminoindolin-2-onă (18 g, 120 mmol), și Et_3N (24 g, 240 mmol) în THF (250 mL) a fost refluxată la $90^\circ C$ timp de 12 h. Masa de reacție a fost diluată cu eter (200 mL) și agitată timp de 20 min, când s-a format un precipitat. Masa de reacție a fost filtrată și solidul a fost uscat în etuvă la $45^\circ C$ pentru a da compusul din titlu ca solid maro (21 g, 86%). MS (ESI): masă calculată pentru $C_{14}H_9F_3N_4O_3$, 338,1; m/z găsită, 339,0 $[M+H]^+$.

Etapă B: 5-((3-Amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 5-((3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (20 g, 59 mmol), Pd/C 10% (10 g), și MeOH (1L) a fost suflată cu H_2 la presiune de 20 atm. Amestecul a fost agitat la $50^\circ C$ timp de 16 h. Masa de reacție a fost filtrată și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Solidul rezultat a fost suspendat cu EtOH și uscat în etuvă la $45^\circ C$ pentru a da compusul din titlu ca un solid alburiu (12 g, 66%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{11}F_3N_4O$, 308,1; m/z găsită, 309,0 $[M+H]^+$.

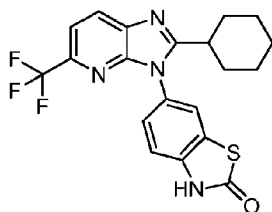
Etapă C: 5-(2-Izopropil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă. La o soluție de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (0,10 g, 0,32 mmol) și $Cu(OAc)_2$ (0,03 g, 0,16 mmol) în AcOH (16 mL) s-a adăugat izobutiraldehidă (0,03 g, 0,36 mmol). Masa de reacție a fost lăsată să se agite timp de 2 ore, concentrată in vid, diluată cu NaOH 1N, și extrasă cu EtOAc (25 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na_2SO_4), și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,06 g, 48%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_4O$, 360,1; m/z găsită, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,16 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 39: 6-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

5

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4OS$, 404,1; m/z găsită 405,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 2H).

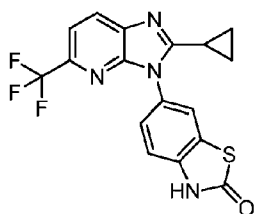
10

Exemplul 40: 6-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

15

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{17}F_3N_4OS$, 418,1; m/z găsită, 419,2 $M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 5H), 1,38 - 1,18 (m, 3H).

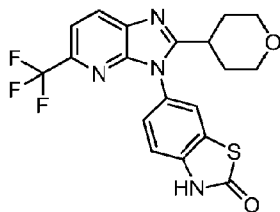
20

Exemplul 41: 6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_3N_4OS$, 376,1; m/z găsită, 377,0 $M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 2H).

30

Exemplul 42: 6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

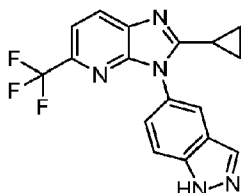
35

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2S$, 420,1; m/z găsită, 421,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,89 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J =$

8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 2H).

Exemplul 43: 2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

5

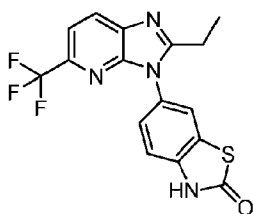


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_3N_5$, 343,1; m/z găsită, 344,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13,46 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,25 - 1,20 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H).

10

Exemplul 44: 6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

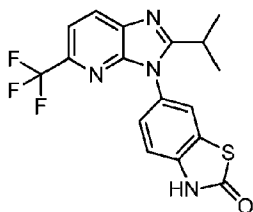
15



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4OS$, 364,1; m/z găsită, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,85 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

20

Exemplul 45: 6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

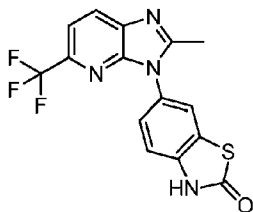


25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_3N_4OS$, 378,1; m/z găsită, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,11 (br s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

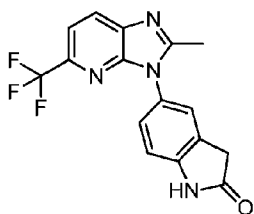
30

Exemplul 46: 6-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



35

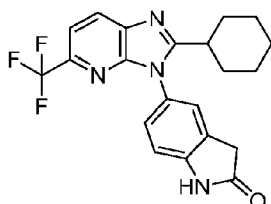
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9F_3N_4OS$, 350,0; m/z găsită 351,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,08 (br s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Exemplul 47: 5-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z găsită, 333,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (br s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Exemplul 48: 5-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

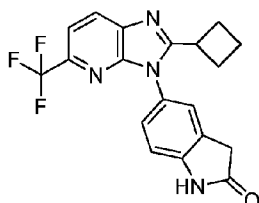
10



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{19}F_3N_4O$, 400,2; m/z găsită, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,72 (tt, $J = 11,4, 3,4$ Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,57 (m, 5H), 1,34 - 1,08 (m, 3H).

Exemplul 49: 5-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

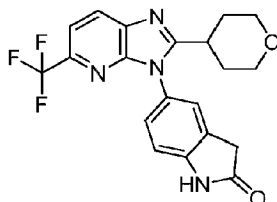
20



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4O$, 372,1; m/z găsită, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,66 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 2H), 2,02-1,80 (m, 2H).

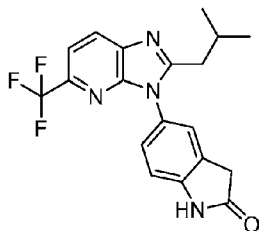
Exemplul 50: 5-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

30



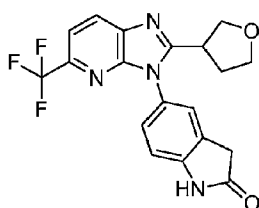
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{17}F_3N_4O_2$, 402,1; m/z găsită, 403,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,68 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,29 (dt, $J = 11,3, 2,1$ Hz, 2H), 3,03 (tt, $J = 3,8, 11,3$ Hz, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H).

Exemplul 51: 5-[2-Izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



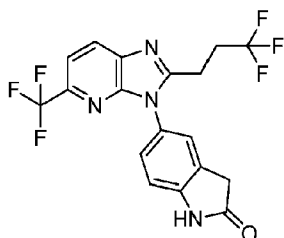
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z găsită, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 (br s., 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,24 (br s., 1H), 7,21 (br. d., $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,72 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,25 (quind, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplul 52: (racemic)-5-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



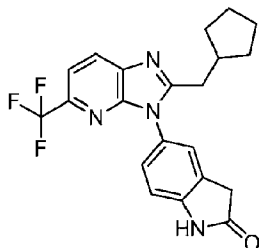
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2$, 388,1; m/z găsită, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,69 (br s., 1H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 3H), 3,75 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (quin, $J = 7,5$ Hz, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H).

Exemplul 53: 5-[5-(Trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{12}F_6N_4O$, 414,1; m/z găsită, 415,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (br s., 1H), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 2H).

Exemplul 54: 5-[2-(Ciclopentilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

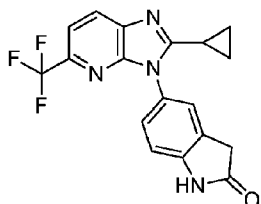


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{19}F_3N_4O$, 400,2; m/z găsită, 401,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (br. d., $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$

Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,41 (spt, $J = 7,7$ Hz, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 4H), 1,23 - 1,12 (m, 2H).

Exemplul 55: 5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

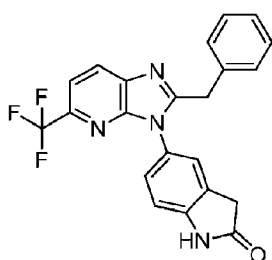
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_3N_4O$, 358,1; m/z găsită, 359,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 2H), 1,20 - 1,11 (m, 2H).

10

Exemplul 56: 5-[2-Benzil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

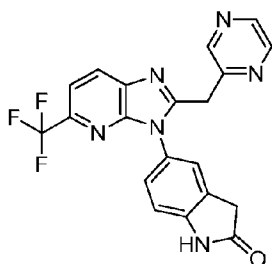


15

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{15}F_3N_4O$, 408,1; m/z găsită, 409,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (br s., 1H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,54 (s, 2H).

Exemplul 57: 5-[2-(Pirazin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă

20

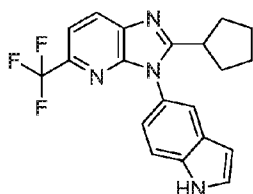


25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}F_3N_6O$, 410,1; m/z găsită, 411,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,65 (br s., 1H), 8,52 (br s, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 2H), 8,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (br s., 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,56 (s, 2H).

Exemplul 58: 2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

30



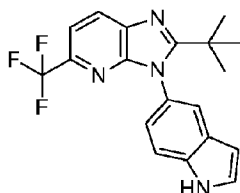
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{17}F_3N_4$, 370,1; m/z găsită, 371,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (br s., 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H),

35

7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 3,20 (quin, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H).

Exemplul 59: 2-*tert*-Butil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

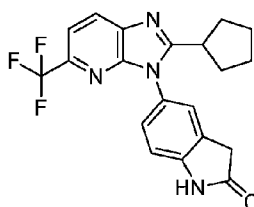
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_4$, 358,1; m/z găsită, 359,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (br s., 1H), 8,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (br. d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,58 (br. d., $J = 2,3$ Hz, 1H), 1,37 (s, 9H).

10

Exemplul 60: 5-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

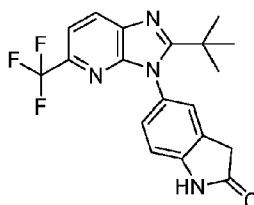


15

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{17}F_3N_4O$, 386,1; m/z găsită, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (br s., 1H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,17 (quin, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,04 - 1,82 (m, 4H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 2H).

20

Exemplul 61: 5-[2-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

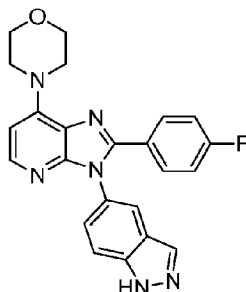


25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z găsită, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,70 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (br s., 1H), 7,33 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Exemplul 62: 4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină.

30



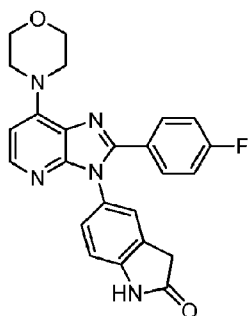
Etapa A: 4-(2-Fluoro-3-nitropiridin-4-il)morfolină. O soluție de 2,4-difluoro-3-nitropiridină (0,5 g, 3,1 mmol) și morfolină (0,25 mg, 2,8 mmol) în DMF (15 mL) a fost încălzită la 90 °C. După 2 h

35

masa de reacție a fost diluată cu EtOAc (50 mL) și spălată cu apă (25 mL x 3). Organicele au fost uscate (Na_2SO_4) și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,47 g, 66%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$, 227,1 m/z găsită, 228,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

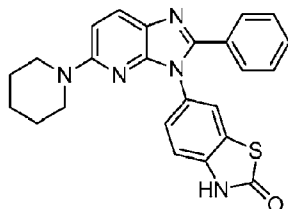
- 5 Etapa B: 4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină. O soluție de 4-(2-fluoro-3-nitropiridin-4-il)morfolină (0,23 g, 1,0 mmol) și 5-aminoindazol (0,13 g, 1,0 mmol) în DMF (5 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 3 ore. După răcire la rt, s-a adăugat 4-fluorobenzaldehidă (0,12 g, 1,0 mmol) și masa de reacție a fost lăsată să se agite. După 30 minute, s-a adăugat ditionit de sodiu (0,53 g, 3,0 mmol) și masa de reacție a fost din nou încălzită la 100 °C. După 12 h, masa de reacție a fost diluată cu EtOAc (50 mL) și spălată cu H_2O (3 x 25 mL).
- 10 Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , Hex:EtOAc) a dat compusul din titlu (0,12 g, 29%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$, 414,1; m/z găsită, 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,84 - 7,83 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 4H), 3,87 - 3,78 (m, 4H).

- 15 **Exemplul 63: 5-[2-(4-Fluorofenil)-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.**



- 20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 62 cu the adecvat substituții. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$, 429,2; m/z găsită, 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 4H), 3,99 - 3,93 (m, 4H), 3,56 (s, 2H).

- 25 **Exemplul 64: 6-[2-Fenil-5-(1-piperidil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**

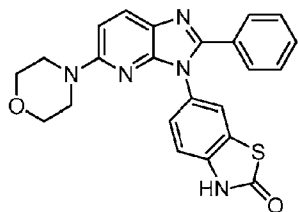


- 30 Etapa A: 6-(5-Fluoro-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. O soluție de 2,6-difluoro-3-nitropiridină (0,20 g, 1,3 mmol) și 6-aminobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă (0,20 g, 1,2 mmol) în DMF (6 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 1 oră. La amestec s-a adăugat benzaldehidă (0,15 g, 1,4 mmol) și masa de reacție a fost lăsată să se agite timp de 30 min urmată de adăugare de ditionit de sodiu (0,65g, 3,8 mmol). După 12 h la 100 °C masa de reacție a fost răcită, diluată cu EtOAc (50 mL), și spălată cu H_2O (25 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,10 g, 22%). MS (ESI): masă calculată pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{OS}$, 362,1; m/z găsită, 363,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,19 (br s, 1H), 8,39 (dd, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 3H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H).

- 40 Etapa B: 6-[2-Fenil-5-(1-piperidil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă. O soluție de 6-(5-fluoro-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (0,10 g, 0,28 mmol), piperidină (0,04 g, 0,41 mmol), și DIEA (0,7 mL, 0,41 mmol) în DMSO (3 mL) a fost încălzită într-o eprubetă etanșată la 120 °C timp de 24 h. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc (15 mL) și spălată cu H_2O (3 x 15 mL). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , DCM: NH_3 (MeOH) a dat compusul din titlu (0,04 g, 30%). MS (ESI):
- 45

masă calc. pentru $C_{24}H_{21}N_5OS$, 427,2; m/z găsită, 428,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (br s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 4H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 4H).

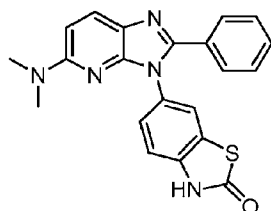
5 **Exemplul 65: 6-(5-Morfolino-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 64. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{19}N_5O_2S$, 429,1; m/z găsită, 430,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,37 (dd, $J = 5,8, 4,3$ Hz, 4H).

Exemplul 66: 6-[5-(Dimetilamino)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

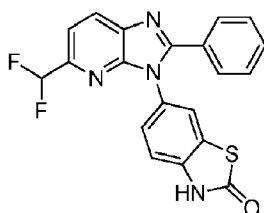
15



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 64. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{17}N_5OS$, 387,1; m/z găsită, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,56 (br s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,07 (s, 6H).

Exemplul 67: 6-(5-(Difluorometil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă.

25

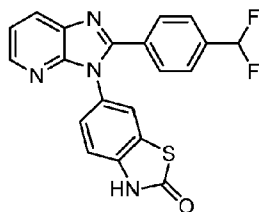


30 Etapa A: 6-(2-Fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând 6-aminobenzo[d]thiazol-2(3H)-onă și 2-cloro-3-nitropiridină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}N_4OS$, 344,1; m/z găsită, 345,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

35 Etapa B: 6-(5-(Difluorometil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La un amestec de 6-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (100 mg, 0,29 mmol) și difluorometansulfinaț de zinc (190 mg, 0,58 mmol) în DCE (2 mL) și H_2O (0,8 mL) s-a adăugat în picătură soluție de hidroxid de *tert*-butil (161 μL , 1,16 mmol, 70%) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100 °C timp de 2 zile. S-a adăugat o alicotă suplimentară de difluorometansulfinaț de zinc (190 mg, 0,58 mmol) și DMSO (0,4 mL) și amestecul a fost încălzit
40 la 100 °C timp de încă 2 zile. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc, uscat (Na_2SO_4), filtrat, concentrat sub presiune redusă. Purificarea (SiO_2 , EtOAc/hexan gradient 0 până la 100%) a dat compusul din titlu care a fost purificat suplimentar (HPLC Prep, Agilent 1100 Series XBridge Prep ^{18}C OBD 5 μm , condiții bazice (hidroxid de amoniu 20 mM în apă/MeCN)) pentru a da un

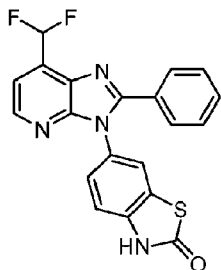
solid gălbui. Acest solid a fost purificat suplimentar (SFC, fază staționară: Chiralpak IA 5μm 250 x 21 mm, fază mobilă: EtOH 25%, CO₂ 75%) monitorizând eluarea la 290 nm pentru a da compusul din titlu (4,5 mg, 3,9 %). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₂F₂N₄OS, 394,1; m/z găsită, 395,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,70 (t, J = 55,5 Hz, 1H).

Exemplul 68: 6-[2-[4-(Difluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



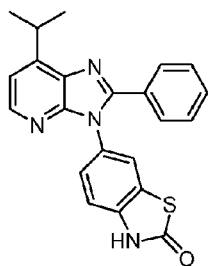
Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Exemplul 67, ca produs secundar. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₂F₂N₄OS, 394,1; m/z găsită, 395,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,66 (t, J = 56,3 Hz, 1H).

Exemplul 69: 6-[7-(Difluorometil)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



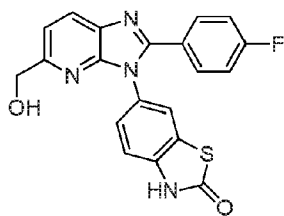
Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Exemplul 67, ca produs secundar MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₂F₂N₄OS, 394,1; m/z găsită, 395,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76-7,52 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Exemplul 70: 6-(7-Izopropil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Exemplul 67. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₂H₁₈N₄OS, 386,1; m/z găsită, 387,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Exemplul 71: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă.



5 Etapa A: Acid 6-cloro-5-nitropicolinic. 2-Cloro-6-metil-3-nitropiridină (11,0 g, 63,7 mmol) a fost dizolvată în H₂SO₄ conc. (30 mL) și soluția rezultată au fost agitate timp de 10 min pentru a forma o soluție gălbuie vâscoasă. La soluția rezultată s-a adăugat în șarje, încet, dicromat de sodiu dihidrat (25,7 g, 86,4 mmol) (atenție: procedeul a fost puternic exoterm). După 2 h de agitare la rt, amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 16 h. La amestecul de reacție s-a adăugat gheață (300 g) și s-a agitat timp de 2 ore, apoi amestecul a fost răcit în congelator. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu gheață-apă rece și uscat sub vid înaintat pentru a da un solid verzui drept compus din titlu (10,1 g, 54,8%, 70% pur). MS (ESI): masă calc. pentru C₆H₃ClN₂O₄, 202,0; m/z găsită, 202,9 [M+H]⁺.

10 Etapa B: Acid 5-nitro-6-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)picolinic. O soluție de acid 6-cloro-5-nitropicolinic (1,0 g, 2,5 mmol, 50% pur), 6-amino-2(3H)-benzotiazolonă (0,92 g, 5,6 mmol), și DIEA (1,3 mL, 7,4 mmol) în EtOH (10 mL) a fost refluxată la 80 °C timp de 16 h. La amestecul de reacție s-a adăugat o altă porțiune de 6-amino-2(3H)-benzotiazolonă (102 mg, 0,61 mmol) și s-a încălzit la 80 °C timp de 16 h. Amestecul rezultat a fost răcit în congelator. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu EtOH rece și uscat sub vid înaintat pentru a da un solid maro închis (1,5 g, 91%, 50% pur). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₃H₈N₄O₅S, 332,0; m/z găsită, 332,9 [M+H]⁺.

20 Etapa C: Acid 5-amino-6-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)picolinic. Un amestec de acid 5-nitro-6-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)picolinic (400 mg, 1,20 mmol) și clorură de staniu (II) în EtOH (18 mL) a fost încălzit la 85 °C timp de 1,5 h. Amestecul de reacție a fost răcit, filtrat prin Celite®, și concentrat sub presiune redusă pentru a da ulei maro care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

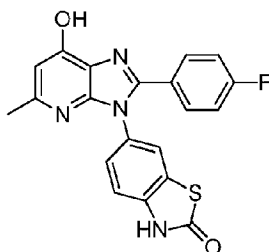
25 Etapa D: Acid 2-(4-fluorofenil)-3-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic. La un amestec de acid 5-amino-6-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)picolinic (360 mg, 1,19 mmol) și Cu(OAc)₂ (132 mg, 0,714 mmol) în AcOH (20 mL) s-a adăugat 4-fluorobenzaldehidă (226 mg, 1,79 mmol). Masa de reacție a fost lăsată să se agite la 50 °C timp de 30 minute apoi agitată la temperatura ambiantă în vas deschis timp de 16 h. Precipitatul a fost spălat cu EtOAc rece și uscat sub vid înaintat pentru a da solid maro (381 mg, 63%, 80% pur). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₁FN₄O₃S, 406,1; m/z găsită, 407,0 [M+H]⁺.

30 Etapa E: 2-(4-Fluorofenil)-3-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilat de metil. La o soluție de acid 2-(4-fluorofenil)-3-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilic (500 mg, 1,23 mmol) în MeOH (3,0 mL) s-a adăugat *p*-TsOH (58 mg, 0,31 mmol). Masa de reacție a fost încălzită la 80 °C timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost răcit, și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, % EtOAc:DCM 0 până la 50) a dat compusul din titlu (120 mg, 23,0%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₃FN₄O₃S, 420,1; m/z găsită, 420,9 [M+H]⁺.

35 Etapa F: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]thiazol-2(3H)-onă. La o soluție de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxilat de metil (86 mg, 0,20 umol) în THF (2,0 mL) s-a adăugat încet LAH 1,0 M în THF (0,51 mL, 0,51 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat sare Rochelle sat (5,0 mL) și s-a agitat timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă apoi extras cu EtOAc (x 3), uscat (Na₂SO₄), filtrat, concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, 0-100% EtOAc/DCM) a dat compusul din titlu (8,3 mg, 10%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃FN₄O₂S, 392,1; m/z găsită, 393,0 [M+H]. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 4,86 (s, 2H).

40 Exemplul 72: 6-(2-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]thiazol-2(3H)-onă.

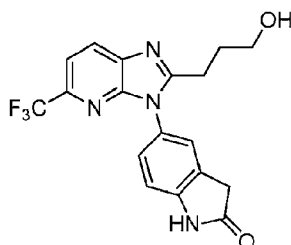
50



Etapa A: 6-(2-(4-Fluorofenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1.

Etapa B: 6-(2-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La o soluție de 6-(2-(4-fluorofenil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (368 mg, 0,979 mmol) în AcOH (10 mL) s-a adăugat mCPBA (676 mg, 3,92 mmol) și soluția rezultată s-a încălzit într-un reactor cu microunde la 130 °C timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, NH₃ 2M (MeOH):DCM 0 până la 5%) a dat compus oxidat (48,1 mg, 12,5%). La compusul oxidat (37 mg, 0,094 mmol) s-a adăugat TFAA (0,5 mL, 3,6 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu apă (pH = 9 ajustat prin adăugare de NaOH 1N) și extras cu DCM/IPA (3/1). Stratul DCM/IPA a fost concentrat sub presiune redusă și la reziduu s-a adăugat EtOAc (2 mL). Soluția a fost răcită în congelator, filtrată, și precipitatul a fost spălat cu EtOAc rece. Solidul rezultat a fost uscat sub vid inaintat pentru a da compusul din titlu ca un solid alburiu (4,7 mg, 13 %). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃FN₄O₂S, 392,1; m/z găsită, 393,0 [M+H]. ¹H RMN (600MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

Exemplul 73: 5-(2-(3-Hidroxipropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă.

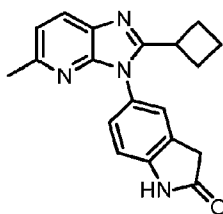


25

Etapa A: 3-(3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)propanoat de metil. Un amestec de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 46,154 mg, 0,5 mmol), 4-oxobutanoat de metil (69,6 mg, 0,6 mmol), și acetat de cupru (II) (45,4 mg, 0,25 mmol) în AcOH (4 mL) a fost agitat la 40 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (30 mL) și spălat cu soluție saturată de NaHCO₃ (3x30 mL). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/Hexan) a dat compusul din titlu ca ceară maro (76 mg, 38%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₅F₃N₄O₃, 404,1 m/z găsită, 405,1 [M+H]⁺.

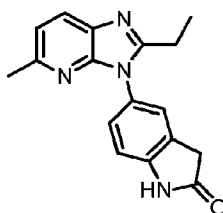
Etapa B: 5-(2-(3-Hidroxipropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă. La 3-(3-(2-oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)propanoat de metil (52 mg, 0,13 mmol) în THF (2 mL) la 0 °C s-a adăugat în picătură o soluție de LAH (0,19 mL, 1 M în THF). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 20 min și stins prin adăugarea de MeOH (0,5 mL). Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (20 mL) și spălat cu apă (2x20 mL), uscat (Na₂SO₄), filtrat și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, DCM/MeOH) a dat compusul din titlu ca solid galben pal (21 mg, 43%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₅F₃N₄O₂, 376,1 m/z găsită, 377,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 2H).

Exemplul 74: 5-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă.



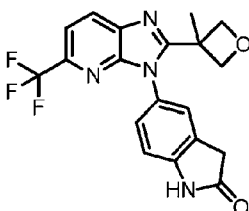
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}N_4O$, 318,1; m/z găsită, 319,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (td, $J = 9,1, 1,0$ Hz, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 5H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H).

Exemplul 75: 5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă.



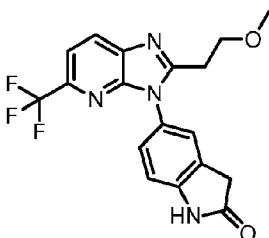
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{16}N_4O$, 292,1; m/z găsită, 293,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Exemplul 76: 5-[2-(3-Metiloxetan-3-il)-5-trifluorometil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



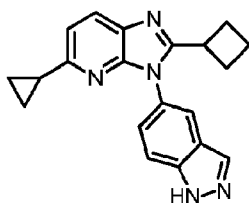
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4O_2$, 388,1; m/z găsită, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,61 (s, 3H).

Exemplul 77: 5-[2-(2-Metoxietil)-5-(trifluorometil)]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



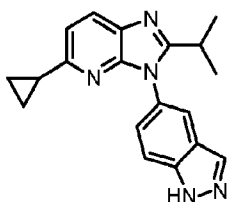
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2$, 376,1; m/z găsită, 377,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,01 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H).

Exemplul 78: 2-Ciclobutil-5-ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.



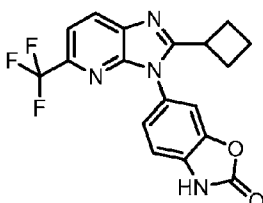
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38, de la 6-ciclopropil-*N*²-(1*H*-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină (Intermediar 52). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₉N₅, 329,2; m/z găsită, 330,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 2,57 - 2,42 (m, 2H), 2,23 - 1,86 (m, 5H), 0,93 - 0,86 (m, 2H), 0,86 - 0,80 (m, 2H).

Exemplul 79: 5-Ciclopropil-3-(1*H*-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-*b*]piridină.



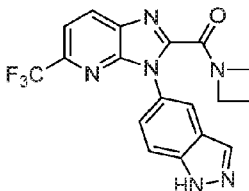
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38, de la 6-ciclopropil-*N*²-(1*H*-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină (Intermediar 52). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₉N₅, 317,2; m/z găsită, 318,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,92 - 0,84 (m, 2H), 0,84 - 0,79 (m, 2H).

Exemplul 80: 6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]-3*H*-1,3-benzoxazol-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₃F₃N₄O₂, 374,1; m/z găsită, 375,0 [M+H]⁺.

Exemplul 81: Azetidin-1-il-[3-(1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metanonă.



Etapa A: 3-(1*H*-Indazol-5-il-2-(triclorometil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină. 2,2,2-Tricloroacetimidat de metil (106 μL, 0,853 mmol) s-a adăugat la o soluție de *N*²-(1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 47, 250 mg, 0,853 mmol) în acid acetic (2,84 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 16 h. Soluția a fost neutralizată cu NaOH 4 N și stratul apos a fost extras cu EtOAc (5 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani 0-50%) a dat compusul din titlu ca solid alb (266 mg, 74%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₇Cl₃F₃N₅, 419,0 m/z găsită, 421,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,0

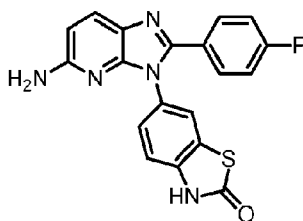
Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H).

Etapă B: Azetidin-1-il-[3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanonă.

- 5 La o soluție de 3-(1H-indazol-5-il)-2-(triclorometil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (70,0 mg, 0,166 mmol) în ACN (1,28 mL) și apă (0,427 mL) s-a adăugat azetidină (22,4 μ L, 0,333 mmol) și K_2CO_3 4 M (0,166 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 85 °C timp de 18 h. Soluția a fost răcită, diluată cu apă, și extrasă cu EtOAc (5 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (HPLC cu fază inversă, ACN 5-95% în NH_4OH 20 mM în apă) a dat compusul din titlu (2,10 mg, 3%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_3N_6O$, 386,1; m/z găsită, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN(400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 4,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,42 (p, $J = 7,8$ Hz, 2H).

Exemplul 82: 6-[5-Amino-2-(4-fluorofenyl)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

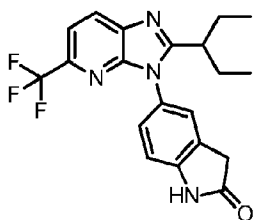
15



- 20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}FN_5OS$, 377,1; m/z găsită, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

Exemplul 83: 5-[2-(1-Etilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

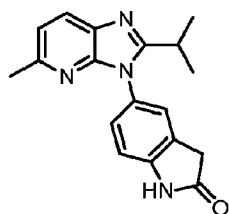
25



- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{19}F_3N_4O$, 388,2; m/z găsită, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,68 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 0,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

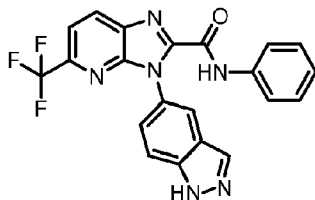
Exemplul 84: 5-2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

35



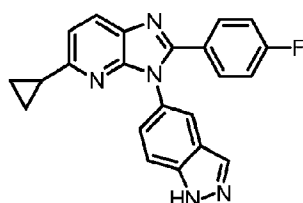
- 40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{18}N_4O$, 306,1; m/z găsită, 307,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,08 (dt, $J = 13,7$, 6,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplul 85: 3-(1H-Indazol-5-il)-N-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă.



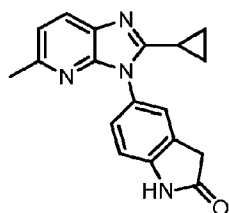
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 81. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}F_3N_6O$, 422,1; m/z găsită, 423,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H).

Exemplul 86: 5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.



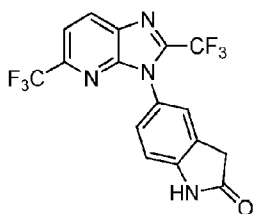
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38, de la 6-ciclopropil- N^2 -(1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină (Intermediar 52). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{16}FN_5$, 369,1; m/z găsită, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,30 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

Exemplul 87: 5-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}N_4O$, 304,1; m/z găsită, 305,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 2H), 1,05 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 2H).

Exemplul 88: 5-[2,5-Bi(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



Etapa A: 5-((3-Nitro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (27 g, 120 mmol), 5-aminoindolin-2-onă (18 g, 120 mmol), și Et_3N (24 g, 240 mmol) în THF (250 mL) a fost refluxată la 90 °C timp de 12 h. Masa de reacție a fost diluată cu eter (200 mL) și lăsată să se agite timp de 20 min când s-a format un precipitat. Masa de reacție a fost filtrată și filtratul a fost suspendat cu H_2O și uscat în etuvă la 45 °C pentru a da compusul dorit ca solid maro (21 g, 86%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_9F_3N_4O_3$, 338,1; m/z găsită, 339,0 $[M+H]^+$.

Etapă B: 5-((3-Amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. O soluție de 5-((3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (20 g, 59 mmol), Pd/C 10% (10 g), și MeOH (1L) într-un flacon de 2L a fost suflat cu H₂ la presiune de 20 atm. Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost filtrată și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Solidul

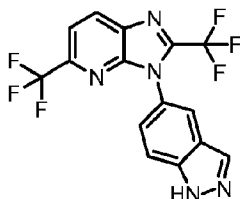
5

rezultat a fost suspendat cu EtOH și uscat în etuvă la 45 °C pentru a da compusul dorit ca un solid alburiu (12 g, 66%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₁₁F₃N₄O, 308,1; m/z găsită, 309,0 [M+H]⁺.
Etapă C. 5-[2,5-bis(Trifluorometil)imidazol[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă. O soluție de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (0,10 g, 0,32 mmol) în TFA (0,25 mL, 3,2 mmol) a fost agitată la 70 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată in vid, diluată cu NaHCO₃ 1 N (20 mL), și extrasă cu EtOAc (20 mL x 3). Straturile organice au fost uscate (Na₂SO₄) și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,09 g, 70%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₈F₆N₄O, 386,1; m/z găsită, 387,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 3,67 (s, 2H).

10

15

Exemplul 89: 3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

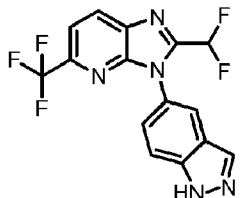


20

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 88 din N²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₇F₆N₅, 371,1; m/z găsită, 372,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H).

25

Exemplul 90: 2-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

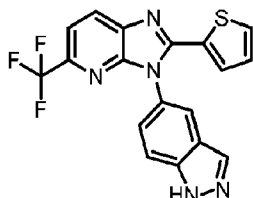


30

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 88 din N²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₈F₅N₅, 353,1; m/z găsită, 354,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 52,0 Hz, 1H).

Exemplul 91: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-tienil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

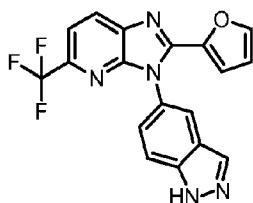
35



40

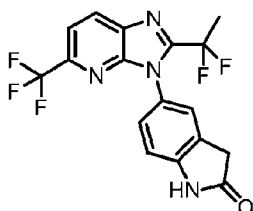
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din N²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₀F₃N₅S, 385,1; m/z găsită, 386,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,64 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0, 1,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 3,8, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,0, 3,8 Hz, 1H).

Exemplul 92: 2-(2-Furil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



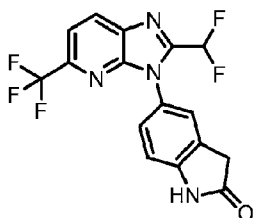
- Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din *N*²-(1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{10}F_3N_5O$, 369,1; *m/z* găsită, 370,0 $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H).
Exemplul 93: 5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.

10



- Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; *m/z* găsită, 383,0 $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (br s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,13 (t, *J* = 19,4 Hz, 3H).
Exemplul 94: 5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.

15

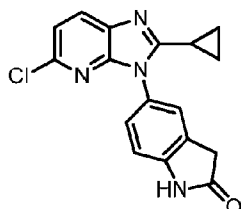


20

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calculată pentru $C_{16}H_9F_5N_4O$, 368,1; *m/z* găsită, 369,0 $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (br s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H).

25

Exemplul 95: 5-(5-Cloro-2-ciclopropil-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.

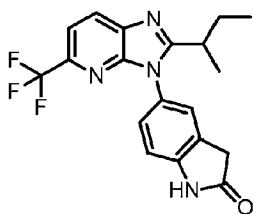


30

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}ClN_4O$, 324,1; *m/z* găsită, 325,0 $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,65 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,16 - 1,12 (m, 2H), 1,08 - 1,01 (m, 2H).

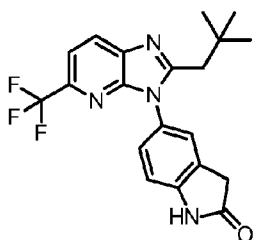
35

Exemplul 96: (racemic)-5-[2-sec-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.



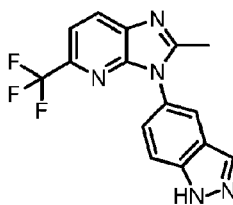
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z găsită, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Exemplul 97: 5-[2-(2,2-Dimetilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



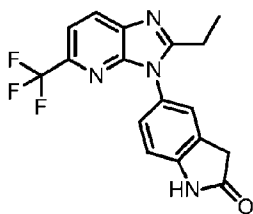
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{19}F_3N_4O$, 388,2; m/z găsită, 389,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 0,99 (s, 9H).

Exemplul 98: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



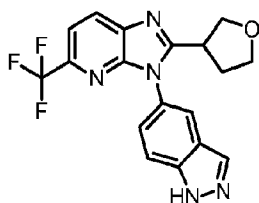
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din N^2 -(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z găsită, 318,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,64 (br s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Exemplul 99: 5-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



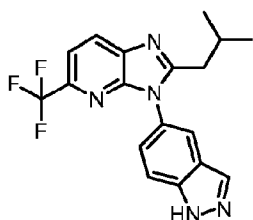
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_3N_4O$, 346,1; m/z găsită, 347,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,85 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Exemplul 100: (racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



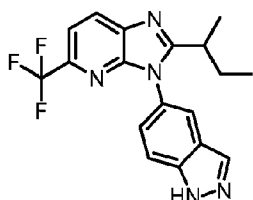
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din N^2 -(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}F_3N_5O$, 373,1; m/z găsită, 374,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,49 (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 3H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H).

Exemplul 101: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



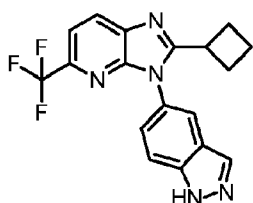
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din N^2 -(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z găsită, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,84 (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 2,71 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Exemplul 102: (racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

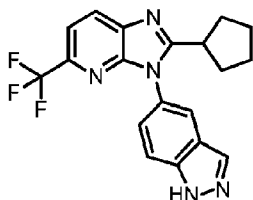


Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din N^2 -(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z găsită, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,79 (br s, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,3, 0,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,51 (dt, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,68 (ddd, $J = 13,7, 7,5, 6,3$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

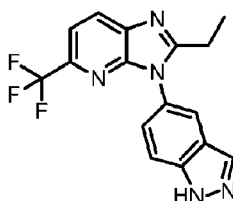
Exemplul 103: 2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din N^2 -(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; m/z găsită, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (br s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H).

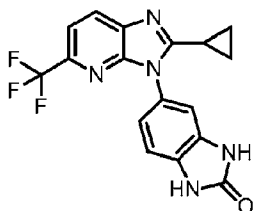
Exemplul 104: 2-Ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

- 5 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din *N*²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₆F₃N₅, 371,1; m/z găsită, 372,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,20 (br s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,79 (m, 4H), 1,66 - 1,51 (m, 2H).

Exemplul 105: 2-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

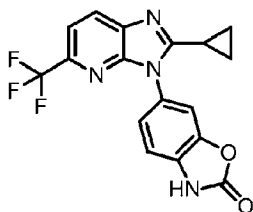
- 15 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 38 din *N*²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 48). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₂F₃N₅, 331,1; m/z găsită, 332,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,00 (br s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 2,84 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

- 20 **Exemplul 106: 5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onă.**



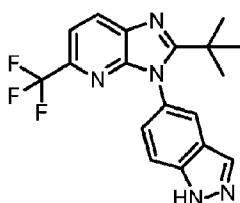
- 25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₂F₃N₅O, 359,1; m/z găsită, 360,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H).

- 30 **Exemplul 107: 6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.**



- 35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₁F₃N₄O₂, 360,1; m/z găsită, 361,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,42 - 1,36 (m, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 2H).

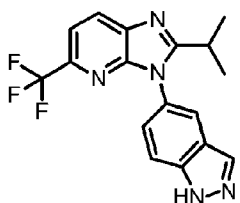
Exemplul 108: 2-*tert*-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



- Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calculată pentru $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z găsită, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,00 (br s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 1,36 (s, 9H).

Exemplul 109: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

10



Metoda A:

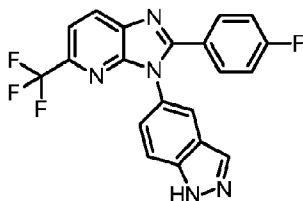
- Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z găsită, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,66 (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Metoda B:

- 20 Etapa A: *N*²-(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină. O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (1,0 g, 4,4 mmol) și 1H-indazol-5-amină (0,58 g, 4,4 mmol) în DMF (22 mL) a fost încălzită la 110 °C. După 3 h, la amestec s-a adăugat ditionit de sodiu (3,0 g, 17,7 mmol), și masa de reacție a fost agitată la 110 °C timp de 5 ore. Masa de reacție a fost diluată cu apă (200 mL) și agitată timp de 20 min. Precipitatul rezultat a fost filtrat și spălat cu H_2O . Solidul a fost uscat la 45 °C pentru a da compusul din titlu ca solid (0,78 g, 60%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{10}F_3N_5$, 293,1; m/z găsită, 294,0 $[M+H]^+$.

- 25 Etapa B. 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. La o soluție de *N*²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (0,20 g, 0,68 mmol) și $Cu(OAc)_2$ (0,06 g, 0,34 mmol) în AcOH (15 mL) s-a adăugat izobutiraldehidă (0,06 g, 0,82 mmol). Masa de reacție a fost agitată timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat in vid, diluat cu NaOH 1N, și extras cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, uscate ($NaSO_4$), și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,15 g, 64%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z găsită, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,45 (s, 1H), 8,33 (dt, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,09 (dt, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 110: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



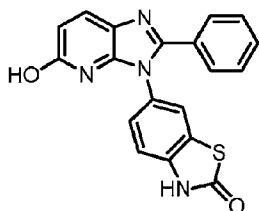
40

- Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{11}F_4N_5$, 397,1; m/z găsită, 398,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,44 (br s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz,

1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,7,1,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H).

Exemplul 111: 6-(5-Hidroxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

5

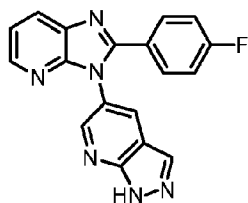


10

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}N_4O_2S$, 360,1; m/z găsită, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (br s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Exemplul 112: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.

15

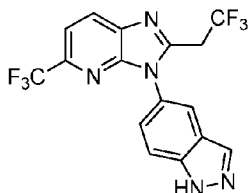


20

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{11}FN_6$, 330,1; m/z găsită, 331,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,99 (br s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H).

Exemplul 113: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

25

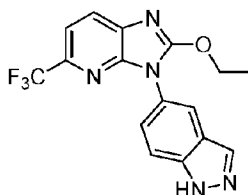


30

N^2 -(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 47, 20 mg, 0,068 mmol) a fost preluat în acid trifluorometansulfonic (0,5 mL, 5,65 mmol). S-a adăugat acid 3,3,3-trifluoropropanoic (6,0 μ L, 0,068 mmol) și s-a agitat la 120 °C timp de 72 h. Masa de reacție a fost răcită la 0 °C, neutralizată cu NaOH 4N, și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (HPLC cu fază inversă, 5-95% ACN în NH_4OH 20 mM în apă) a dat compusul din titlu (9,5 mg, 36%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; m/z găsită, 386,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN. (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 3,94 (q, $J = 10,2$ Hz, 2H).

Exemplul 114: 2-Etoxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

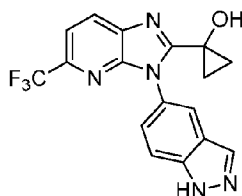
35



La o soluție de N^2 -(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 47, 70 mg, 0,239 mmol) în acid acetic (0,2 mL) s-a adăugat tetraetilortocarbonat (1,0 mL, 4,77

mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70 °C timp de 2 ore. Masa de reacție a fost răcită și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (HPLC cu fază inversă, 5-95% ACN în NH₄OH 20 nM în apă) a dat compusul din titlu (15 mg, 18%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₂F₃N₅O, 347,1; m/z găsită, 348,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 4,70 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplul 115: 1-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]ciclopropanol.



Etapă A:

N-(2-((1H-indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-

hidroxyciclopropanocarboxamidă. N²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină

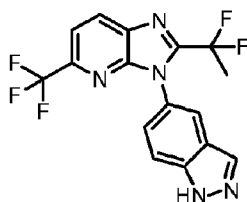
(Intermediar 47, 70 mg, 0,239 mmol) a fost dizolvată în DMF (0,6 mL) într-un flacon uscat. S-a adăugat hidruură de sodiu (60% în ulei mineral, 9,5 mg, 0,24 mmol) urmată de adăugare în picătură de 1-hidroxyciclopropanocarboxilat de etil (28,8 μL, 0,24 mmol). Această reacție a fost agitată la 60 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și apă și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice combinate au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (5-95% ACN în NH₄OH 20 nM în apă, 254 nm) pentru a furniza compusul din titlu (19 mg, 21%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₄F₃N₅O₂ 377,3, m/z găsită 378,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,15 - 1,09 (m, 2H).

Etapă B:

1-[3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]ciclopropanol. N-(2-((1H-

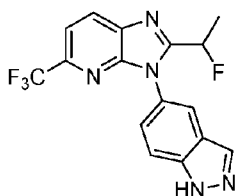
Indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1-hidroxyciclopropanocarboxamidă (21 mg, 0,056 mmol) a fost încălzită în AcOH (0,56 mL) la 80 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc, neutralizată cu NaOH 4N, și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice combinate au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (3,3 mg, 17%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₂F₃N₅O, 359,1; m/z găsită, 360,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 1,41 - 1,35 (m, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H).

Exemplul 116: 2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Etapa C din Exemplul 88, din N²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₀F₅N₅, 367,1; m/z găsită, 368,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 3H).

Exemplul 117: (R/S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

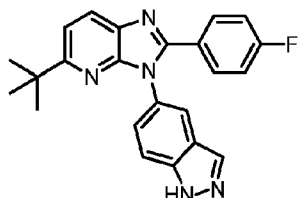


5 Etapa A: *N*-(2-((1*H*-indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-fluoropropanamidă. *N*²-(1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 47, 25 mg, 0,085 mmol) și HATU (32 mg, 0,085 mmol) s-au dizolvat în DMF (0,26 mL) într-un balon uscat sub azot. S-a adăugat acid 2-fluoropropanoic (6,6 μL, 0,085 mmol) urmat de TEA (24 μL, 0,171 mmol). Această reacție a fost agitată la rt timp de 16 h sub azot. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și

10 apă și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice combinate au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate în vid. Materialul brut a fost transferat la reacția următoare fără purificare. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₃F₄N₅O 367,3, m/z găsită 368,0 [M+H]⁺.
 Etapa B: (R/S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină. *N*-(2-((1*H*-indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-fluoropropanamidă (25 mg, 0,068 mmol) a fost preluată în AcOH (0,68 mL) și încălzită la 80 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost diluată

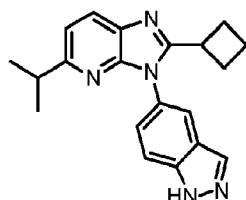
15 cu EtOAc, neutralizată cu NaOH 4N, și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice combinate au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate în vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 mM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (13 mg, 55%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₁F₄N₅, 349,1; m/z găsită, 350,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,89 - 5,74 (m, 1H), 1,81 (dd, *J* = 23,9, 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 118: 5-*tert*-Butil-2-(4-fluorofenil)-3-(1*H*-indazol-5-il)imidazo[4,5-*b*]piridină.



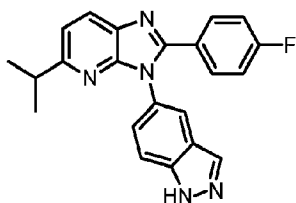
25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1 de la 6-(*tert*-butil)-2-cloro-3-nitropiridină (Intermediar 2). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₃H₂₀FN₅, 385,2; m/z găsită, 386,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

Exemplul 119: 2-Ciclobutil-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-*b*]piridină.



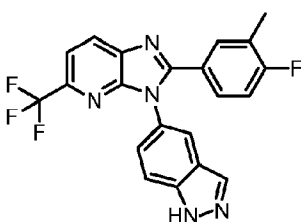
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₂₁N₅, 331,2; m/z găsită, 332,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,07 - 1,88 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

40 **Exemplul 120: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-*b*]piridină.**



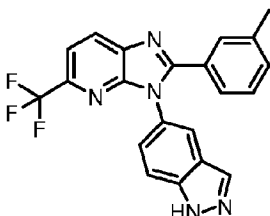
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1 de la 2-cloro-6-izopropil-3-nitropiridină (Intermediar 3). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{18}FN_5$, 371,2; m/z găsită, 372,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Exemplul 121: 2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



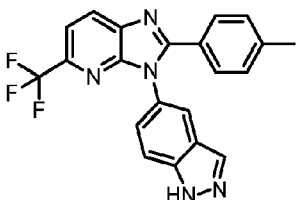
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}F_4N_5$, 411,1; m/z găsită, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,9 Hz, 3H).

Exemplul 122: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

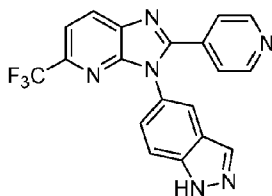


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; m/z găsită, 394,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 2,24 (s, 3H).

Exemplul 123: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; m/z găsită, 394,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Exemplul 124: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

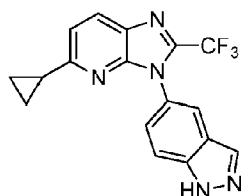
5

Etapa A: *N*-(2-((1H-Indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)izonicotinamidă. La o soluție de clorură de izonicotinoil (35 mg, 0,247 mmol) în DMF (1,0 mL) s-a adăugat *N*²-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 47,69 mg, 0,235 mmol) și DIEA (0,16 mL, 1,18 mmol). Masa de reacție a fost agitată la rt timp de 5 ore. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și apă și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost transferat la reacția următoare fără purificare. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₃F₃N₆O 398,4, m/z găsită 399,0 [M+H]⁺.

Etapa B: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină. *N*-(2-((1H-Indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)izonicotinamidă (45 mg, 0,113 mmol) a fost preluată în AcOH (3,0 mL) și încălzită la 80 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc, neutralizată cu NaOH 4N, și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice combinate au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (6,5 mg, 15%). MS (ESI): masă calculată pentru C₁₉H₁₁F₃N₆, 380,1; m/z găsită, 381,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 2H), 6,62 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H).

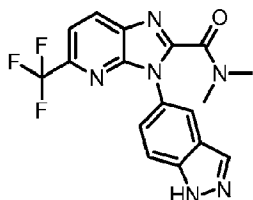
Exemplul 125: 5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

25



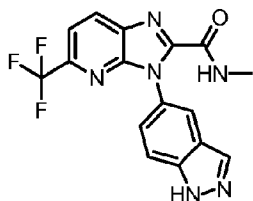
O soluție de 6-ciclopropil-*N*²-(1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină (Intermediar 52, 58 mg, 0,22 mmol) în TFA (0,17 mL, 2,2 mmol) a fost agitată la 70 °C timp de 7 h. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și apă și pH-ul a fost neutralizat cu NaOH 4N. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3) și straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄) și concentrate in vid. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) pentru a da compusul din titlu (10 mg, 13%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₂F₃N₅, 343,1; m/z găsită, 344,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,89 - 0,84 (m, 2H).

35

Exemplul 126: 3-(1H-Indazol-5-il)-*N,N*-dimetil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă.

40

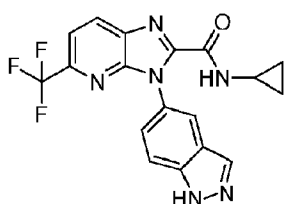
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 128. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₃F₃N₆O, 374,1; m/z găsită, 375,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Exemplul 127: 3-(1H-Indazol-5-il)-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă.

5

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 128. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_6O$, 360,1; m/z găsită, 361,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

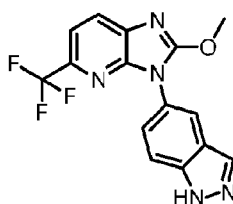
10

Exemplul 128: N-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă.

15

La o soluție de 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(triclorometil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 81, produs din Etapa A, 50,0 mg, 0,119 mmol) în DMF (0,743 mL) s-a adăugat în picătură hidroxibenzotriazol (19,3 mg, 0,143 mmol) și TEA (49,6 μ L, 0,357 mmol). Această soluție a fost încălzită la 60 °C timp de 45 min. S-a adăugat ciclopropilamină (25,0 μ L, 0,357 mmol) și soluția a fost agitată la 70 °C timp de 3 ore. Soluția a fost răcită, diluată cu apă, și extrasă cu EtOAc (5 mL x 3). Stratul organic combinat a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat, și concentrat in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH_4OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (8,40 mg, 18%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_3N_6O$, 386,1; m/z găsită, 387,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (dt, $J = 8,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 0,82 - 0,74 (m, 2H), 0,66 - 0,60 (m, 2H).

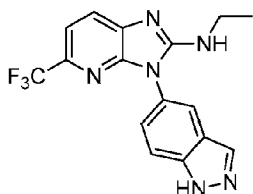
25

Exemplul 129: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

30

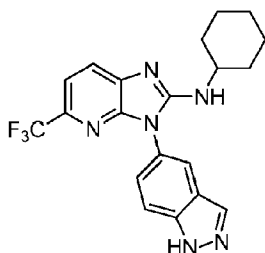
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 114. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}F_3N_5O$, 333,1; m/z găsită, 334,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 4,26 (s, 3H).

35

Exemplul 130: N-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină.

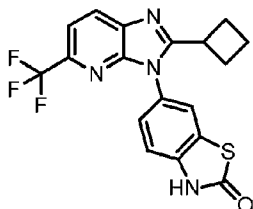
*N*²-(1*H*-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 47, 30 mg, 0,102 mmol) în THF (1,0 mL) a fost plasată într-un balon uscat sub o atmosferă de azot. S-a adăugat izotiocianat de etil (9,0 µL, 0,102 mmol) urmat de diciohexil carbodiimidă (42 mg, 0,205 mmol). Aceasta a fost încălzită la 65 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și apă și straturile apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 mM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (1,9 mg, 5%). MS (ESI): masă calculată pentru C₁₆H₁₃F₃N₆, 346,1; m/z găsită, 347,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Exemplul 131: *N*-Ciclohexil-3-(1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amină.



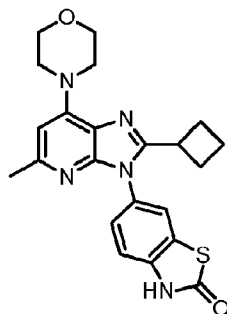
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 130. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₉F₃N₆, 400,2; m/z găsită, 401,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dt, *J* = 8,8, 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 1,24 - 1,11 (m, 1H).

Exemplul 132: 6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]-3*H*-1,3-benzotiazol-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₃F₃N₄OS, 390,1; m/z găsită, 391,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H).

Exemplul 133: 6-(2-Ciclobutil-5-metil-7-mopholino-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3*H*-1,3-benzotiazol-2-onă.

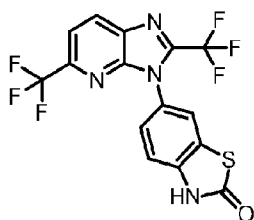


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 62. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₂H₂₃N₅O₂S, 421,2; m/z găsită, 422,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27

(s, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,0 (s, 4H), 3,49 - 3,32 (m, 1H), 2,61 - 2,44 (m, 4H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,93 (dt, $J = 18,0, 9,5$ Hz, 2H), 1,66 - 1,42 (m, 4H).

Exemplul 134: 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

5



Metoda A:

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88.

10

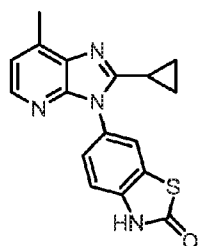
Metoda B:

Etapă A: 6-((3-Amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. O soluție de 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (2,0 g, 8,8 mmol) și 6-aminobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă (1,5 g, 8,8 mmol) în DMF (40 mL) a fost încălzită la 110 °C. După 3 h la amestec s-a adăugat ditionit de sodiu (6,1 g, 35,3 mmol) și s-a lăsat să se agită la 110 °C timp de 5 ore. Masa de reacție a fost diluată cu apă (320 mL) și lăsată să se agite timp de 20 min când s-a format un precipitat. Masa de reacție a fost filtrată și solidul a fost spălat cu H₂O și uscat în etuvă la 45 °C pentru a da compusul dorit ca solid (2,6 g, 90%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₃H₉F₃N₄OS, 326,05 m/z găsită, 327,0 [M+H]⁺.

Etapă B: 6-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. O soluție de 6-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (2,5 g, 7,7 mmol) în TFA (40 mL) a fost agitată la 70 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată în vid, diluată cu NaHCO₃ sat. (200 mL) și extrasă cu EtOAc (150 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄) și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (1,7 g, 55%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₆F₆N₄OS, 404,0; m/z găsită, 404,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12,32 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Exemplul 135: 6-(2-Ciclopropil-7-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

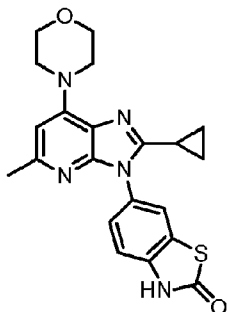
30



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₄N₄OS, 322,1; m/z găsită, 323,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 11,01 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 5,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,36 - 1,31 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 2H).

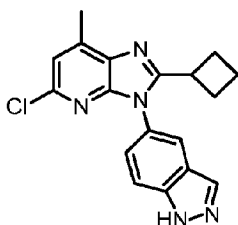
Exemplul 136: 6-(2-Ciclopropil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

40



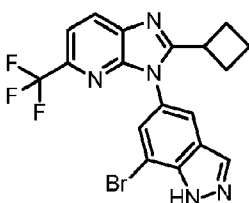
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 62. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{21}N_5O_2S$, 407,1; m/z găsită, 408,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,14 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,77 (s, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,06 - 0,99 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 2H).

Exemplul 137: 5-Cloro-2-ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-7-metil-imidazo[4,5-b]piridină.



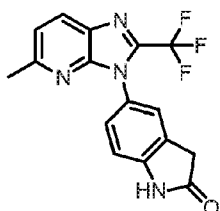
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}ClN_5$, 337,1; m/z găsită, 338,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,14 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 2H).

Exemplul 138: 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-b] piridină.

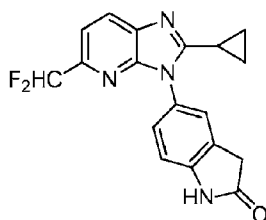


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}BrF_3N_5$, 435,0; m/z găsită, 436,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,89 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H).

Exemplul 139: 5-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z găsită, 333,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

Exemplul 140: 5-[2-Ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

5

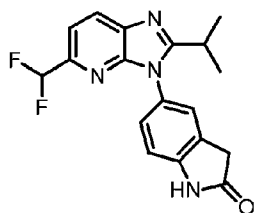
Etapă A: 5-((6-(Difluorometil)-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Un amestec de 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (Intermediar 48, produs din Etapa E, 1,8 mL, 1,0 M în benzen, 1,8 mmol), 5-aminoindolin-2-onă (330 mg, 2,16 mmol), și DIEA (0,62 mL, 3,6 mmol) în EtOH (10 mL) a fost refluxat la 90 °C timp de 3 ore. Masa de reacție a fost răcită și s-a format un precipitat.

Amestecul a fost filtrat și precipitatul a fost spălat cu EtOH rece. Solidul a fost uscat sub vid înaintat pentru a da compusul din titlu ca solid maro (510 mg, 88%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{10}F_2N_4O_3$, 320,1; m/z găsită, 321,0 $[M+H]^+$.

Etapă B: 5-((3-Amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Un amestec de 5-((6-(difluorometil)-3-nitropiridin-2-il)amino)indolin-2-onă (510 mg, 1,6 mmol), Pd/C 10% (54 mg) în EtOH (13 mL) și THF (13 mL) într-un balon de 100 mL a fost plasat sub un balon de H_2 și agitat timp de 16 h. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® și soluția rezultată a fost concentrată în vid pentru a da compusul dorit ca solid gri (464 mg, 100%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_{12}F_2N_4O$, 290,1 m/z găsită, 291,0 $[M+H]^+$.

Etapă C: 5-(2-Ciclopropil-5-(difluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă. La o soluție de 5-((3-amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (0,10 g, 0,34 mmol) și $Cu(OAc)_2$ (0,03 g, 0,17 mmol) în AcOH (5,8 mL) s-a adăugat ciclopropancarboxaldehidă (39 μ L, 0,52 mmol). Masa de reacție a fost agitată timp de 1 oră, apoi alcalinizată cu NaOH 15% (6 mL). Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (45 mL) și extras cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na_2SO_4), și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (88 mg, 75%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}F_2N_4O$, 340,1; m/z găsită, 341,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 55,6$ Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,13 (dd, $J = 8,2, 2,8$ Hz, 2H).

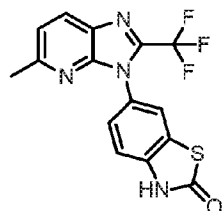
Exemplul 141: 5-[5-(Difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 140. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}F_2N_4O$, 342,1; m/z găsită, 343,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

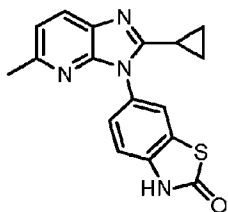
Exemplul 142: 6-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

40



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{9F_3}N_4OS$, 350,0; m/z găsită, 351,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

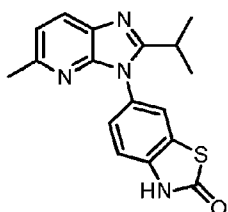
5 **Exemplul 143: 6-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}N_4OS$, 322,1; m/z găsită, 323,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,18 (s, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,15 - 1,08 (m, 2H), 1,05 - 0,97 (m, 2H).

Exemplul 144: 6-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

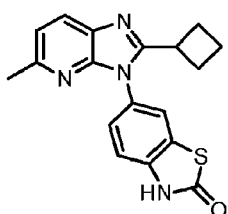
15



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{16}N_4OS$, 324,1; m/z găsită, 325,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,19 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 145: 6-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

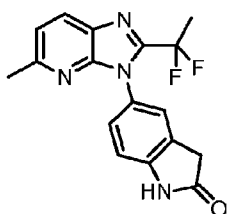
25



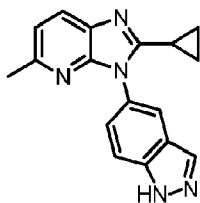
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}N_4OS$, 336,1; m/z găsită, 337,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,17 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,9$, 0,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H).

Exemplul 146: 5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

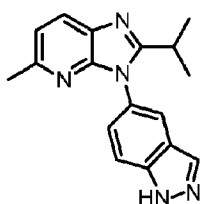
35



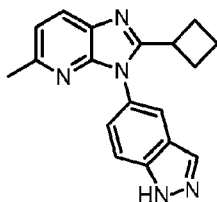
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_2N_4O$, 328,1; m/z găsită, 329,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,19 (t, $J = 18,9$ Hz, 3H).

Exemplul 147: 2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină.

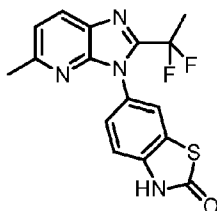
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{15}N_5$, 289,1; m/z găsită, 290,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,06 (s, 1H), 7,97 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 2,83 - 2,53 (m, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,48 - 1,21 (m, 2H), 1,12 - 0,89 (m, 2H).

10 **Exemplul 148: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină.**

15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{17}N_5$, 291,1; m/z găsită, 292,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,75 (s, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

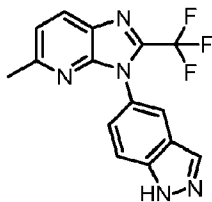
Exemplul 149: 2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-metil-imidazo[4,5-b]piridină.

20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{17}N_5$, 303,1; m/z găsită, 304,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,29 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,15 (dddd, $J = 11,9, 9,5, 6,5, 4,2$ Hz, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 2H).

25 **Exemplul 150: 6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**

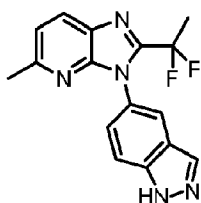
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{12}F_2N_4OS$, 346,1; m/z găsită, 347,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,28 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,20 (t, $J = 18,9$ Hz, 3H).

Exemplul 151: 3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



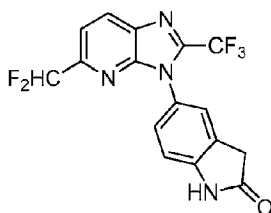
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z găsită, 318,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

Exemplul 152: 2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b] piridină.



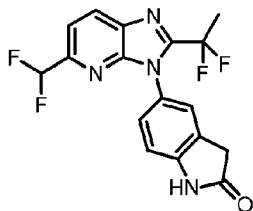
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{13}F_2N_5$, 313,1; m/z găsită, 314,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,18 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,17 (t, $J = 18,8$ Hz, 3H).

Exemplul 153: 5-[5-(Difluorometil)-2-trifluorometil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



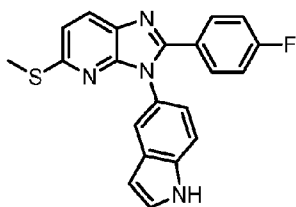
O soluție de 5-((3-amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 48, produs din Etapa G., 0,10 g, 0,34 mmol) în TFA (0,40 mL, 5,2 mmol) a fost agitată la 80 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost concentrată în vid, diluată cu $NaHCO_3$ aq. sat. (5 mL), și extrasă cu EtOAc (5 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate în vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (19 mg, 15%). MS (ESI): masă calculată pentru $C_{16}H_9F_5N_4O$, 368,1; m/z găsită, 369,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J = 55,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H).

Exemplul 154: 5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



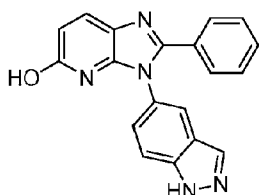
Exemplul 154 a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 153. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_4N_4O$, 364,1; m/z găsită, 365,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,63 (t, $J = 55,3$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,21 (t, $J = 19,0$ Hz, 3H).

Exemplul 155: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metilsulfanil-imidazo[4,5-b]piridină.



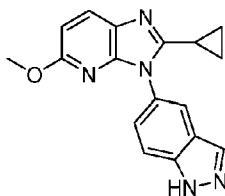
Exemplul 155 a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calculată pentru $C_{21}H_{15}FN_4S$, 374,1; m/z găsită, 375,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,41 (s, 3H) 6,51 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H) 7,08 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H) 7,14 - 7,21 (m, 2H) 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 7,49 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H) 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 7,55 - 7,60 (m, 2H) 7,62 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H) 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 11,42 (brs, 1H).

Exemplul 156: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol.



O soluție de 6-cloro-5-nitropiridin-2(1H)-onă (Intermediar 4, 150 mg, 0,86 mmol) și 1H-indazol-5-amină (115 mg, 0,86 mmol) în DMF (2,5 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 3 ore. La amestec s-a adăugat benzaldehidă (90 mg, 0,86 mmol) și masa de reacție a fost lăsată să se agite timp de 30 min urmată de adăugare de ditionit de sodiu (150 mg, 0,86 mmol). După 12 h la 100 °C masa de reacție a fost lăsată să se răcească, diluată cu EtOAc (100 mL), și spălată cu H₂O (50 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat, și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (25 mg, 10%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{13}N_5O$, 327,1; m/z găsită, 328,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,33 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 1,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 6,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Exemplul 157: 2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină.



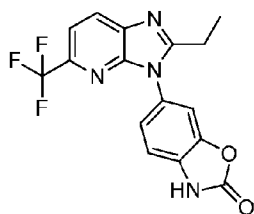
Etapă A: 2-Ciclopropil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5(4H)-onă. La o soluție de 5-amino-6-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)amino)piridin-2(1H)-onă (Intermediar 49, 350 mg, 0,94 mmol) în DMF (12,0 mL) s-a adăugat ciclopropancarbaldehidă (0,24 mL, 1,8 mmol) și ditionit de sodiu (538 mg, 2,83 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit 85 °C timp de 1h. Masa de reacție a fost lăsată să se răcească, diluată cu EtOAc și spălată cu H₂O. Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și concentrat in vid. Reziduul rezultat a fost triturat în DCM pentru a da compusul din titlu (225 mg, 56%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{27}N_5O_2Si$, 421,6; m/z găsită, 422,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 1,83 (ddd, $J = 13,0, 6,8, 3,3$ Hz, 1H), 1,14 (ddd, $J = 6,2, 3,8, 2,1$ Hz, 2H), 0,99 (ddd, $J = 8,3, 6,3, 3,4$ Hz, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), 0,06 - 0,01 (s, 9H).

Etapă B: 2-Ciclopropil-5-metoxi-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. O soluție de 2-ciclopropil-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5(4H)-onă (215 mg, 0,51 mmol) în DMF (6,0 mL) s-a adăugat în porții hidrură de litiu (10,6 mg, 1,53 mmol) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 30 minute. S-a adăugat iodură de metil (0,07 mL, 1,12 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de încă 10 minute, și apoi încălzit la rt și agitat timp de 3 ore. Amestecul de

reacție a fost stins cu NH_4Cl aq. sat. și diluat cu EtOAc și apă. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , Hex/EtOAc) a dat compusul din titlu (72 mg, 32%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_1$, 435,6 m/z găsită, 436,6 $[\text{N}4+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,38 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1H), 8,07 (dt, $J = 8,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 1,94 (tt, $J = 8,2, 4,8$ Hz, 1H), 1,24 - 1,15 (m, 2H), 1,06 (m, $J = 8,2, 6,6, 3,7$ Hz, 2H), 1,00 - 0,86 (m, 2H), 0,03 - -0,04 (m, 9H).

Etapă C: 2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină. La o soluție de 2-ciclopropil-5-metoxi-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (70 mg, 0,16 mmol) în DCM (1,0 mL) s-a adăugat TFA (1,0 mL) și amestecul a fost agitat timp de 30 minute. Solventul a fost concentrat in vid pentru a da intermediarul (5-(2-ciclopropil-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-1-il)metanol care a fost dizolvat în continuare în NH_3 2M în metanol. După agitarea amestecului timp de încă 30 minute, solventul a fost concentrat in vid și reziduul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă utilizând o coloană XBridge ^{18}C (5 μm , 100 x 4,6mm), fază mobilă de ACN 10-100% în NH_4OH 20 mM, pentru a da compusul din titlu ca solid alb (24 mg, 48%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, 305,1; m/z găsită, 306,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (br s, 1H), 8,22 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 2H).

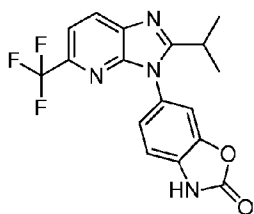
Exemplul 158: 6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



Etapă A: N-(2-((2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamidă. O soluție de 6-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-onă (Intermediar 58, 50 mg, 0,16 mmol) și Et_3N (0,045 mmol, 0,32 mmol) în DCM la 0 °C a fost tratată cu clorură de tetrahydro-2H-piran-4-carbonil (26 mg, 0,18 mmol) și masa de reacție a fost agitată la rt timp de 2 ore. Amestecul a fost spălat cu apă, și stratul organic uscat (MgSO_4). Purificarea (FCC, SiO_2 , cu un gradient de acetat de etil/hexani 0 până la 45%) a dat compusul din titlu (32 mg, 46%).

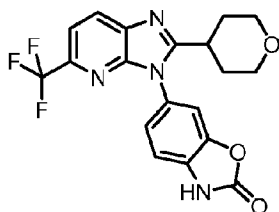
Etapă B: 6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă. O soluție de N-(2-((2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamidă (321 mg, 0,76 mmol) în acid propionic (1 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 1h. La amestecul de reacție s-a adăugat HCl (0,0046 mL, 0,15 mmol) și masa de reacție a fost încălzită în continuare la 100 °C timp de 1 oră. Masa de reacție a fost stinsă cu NaHCO_3 și extrasă cu DCM. Stratul organic a fost separat, uscat (MgSO_4), filtrat și solventii evaporați in vid. Purificarea (cromatografie cu fază inversă, 75% [25mM NH_4HCO_3] - 25% [ACN: MeOH 1:1] până la 38% [25mM NH_4HCO_3] - 62% [ACN: MeOH 1:1]) a dat compusul din titlu in loc de piranul dorit (3,26 mg, 1,2%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 348,1; m/z găsită, 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,99 (br s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 - 7,17 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Exemplul 159: 6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



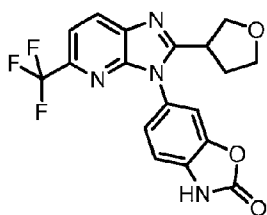
O soluție de 6-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]oxazol-2(3H)-onă (Intermediar 58,100 mg, 0,32 mmol), și clorură de izobutiril (0,037 mL, 0,35 mmol) în toluen (4 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 2 ore. Masa de reacție a fost tratată cu HCl (15 μL), și încălzită la 120 °C timp de 2 ore, urmată de adăugare de acid *p*-toluensulfonic (12 mg, 0,064 mmol) și încălzită suplimentar 2 h la 120 °C. Masa de reacție a fost răcită la rt și spălată cu apă. Organicele au fost combinate, uscate (MgSO₄), filtrate și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, cu un gradient de acetat de etil/hexani 0 până la 45%) a dat compusul din titlu (30 mg, 25%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₃F₃N₄O₂, 362,1; m/z găsită, 363,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,00 (br s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 160: 6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



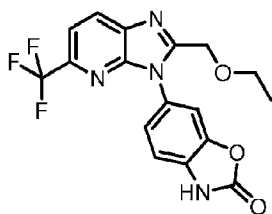
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 159. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₅F₃N₄O₃, 404,1; m/z găsită, 405,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (br s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,99 - 3,63 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 2,82 (m, 1H), 2,03 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,61 (m, 2H).

Exemplul 161: (R/S)-6-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



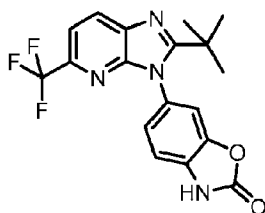
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 159. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₃F₃N₄O₃, 390,1; m/z găsită, 391,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (br s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,01 (m, 1H).

Exemplul 162: 6-[2-(Etoximetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



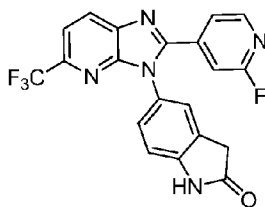
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 159. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_3N_4O_3$, 378,1; m/z găsită, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Exemplul 163: 6-[2-*tert*-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



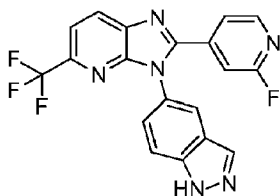
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 159. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2$, 376,1; m/z găsită, 377,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

Exemplul 164: 5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



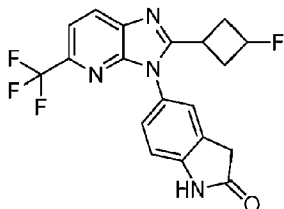
Un amestec de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 46, 308 mg, 1 mmol), 2-fluoroizonicotinaldehidă (150 mg, 1,2 mmol), și acetat de cupru (II) (90,7 mg, 0,5 mmol) în 5 mL de AcOH a fost agitat la rt timp de 15 h într-un flacon cu capac liber. Capacul flaconului a fost îndepărtat și masa de reacție a fost agitată în vas deschis timp de 15 h. Amestecul brut a fost filtrat și purificat (HPLC semi-Prep cu apă tamponată cu TFA (0,05%), și ACN). Produsul purificat a fost re-dizolvat în EtOAc (20 mL), spălat cu $NaHCO_3$ (sat 2x20 mL), apoi apă (20 mL). Organicele au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca solid maro (40 mg, 10%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{11}F_4N_5O$, 413,1; m/z găsită, 414,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 23,3$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H).

Exemplul 165: 2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 2H), 7,96 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J = 8,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 5,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H).

5 **Exemplul 166: 5-[2-(3-Fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.**



10

Etapa A: 3-Fluorociclobutancarboxilul clorură. La o soluție de acid 3-fluorociclobutancarboxilic (118 mg, 1 mmol) în DMF (5 μL) și DCM (1 mL) s-a adăugat în picătură diclorură de oxalil (127 mg, 1 mmol), la rt Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore. Soluția de clorură de 3-fluorociclobutancarboxil brută a fost utilizată direct fără purificare suplimentară în etapa următoare.

15

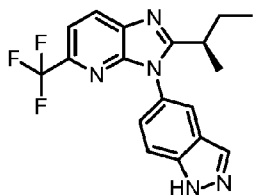
Etapa B: 3-Fluoro-N-(2-((2-oxoindolin-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclobutancarboxamidă. O soluție răcită (0 $^{\circ}\text{C}$) de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 46, 285 mg, 0,92 mmol) în THF (4 mL) și Et_3N (0,51 mL, 3,7 mmol) s-a adăugat în picătură la clorura de 3-fluorociclobutancarboxil. Masa de reacție a fost agitată la 0 $^{\circ}\text{C}$ timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , hexan/ EtOAc) a dat compusul din titlu (105 mg, 28%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,38 - 5,11 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,62 - 2,44 (m, 2H).

20

Etapa C: 5-[2-(3-Fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă. O soluție de 3-fluoro-N-(2-((2-oxoindolin-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclobutancarboxamidă (80 mg, 0,19 mmol) în acid acetic (8 mL) a fost încălzită într-un reactor cu microunde la 120 $^{\circ}\text{C}$ timp de 20 min Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (20 mL) și spălat cu NaHCO_3 (sat. 3x20 mL). Organicele au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , hexan/ EtOAc 5% până la 35%) a dat compusul din titlu (35 mg, 46%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,10 - 4,85 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,91 - 2,74 (m, 2H), 2,74 - 2,62 (m, 2H).

25

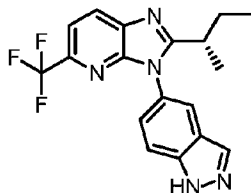
35 **Exemplul 167: (R)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



40

Enantiomer rezolvat din Exemplul 102. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5$, 359,1; m/z găsită, 360,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 - 8,19 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,87 - 0,79 (m, 3H).

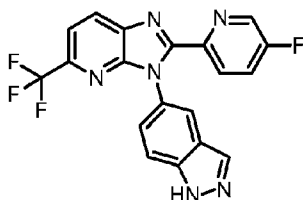
Exemplul 168: (S)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Enantiomer rezolvat din Exemplul 102. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z găsită, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,88 - 0,79 (m, 3H).

Exemplul 169: 2-(5-Fluoro-2-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridină.

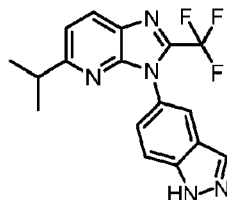
10



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{10}F_4N_6$, 398,1; m/z găsită, 399,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H).

15

Exemplul 170: 3-(1H-Indazol-5-il)-5-izopropil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b] piridină.

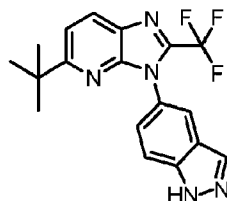


20

Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 125. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z găsită, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 - 8,17 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

25

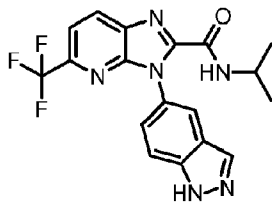
Exemplul 171: 5-tert-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b] piridină.



30

Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 125. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z găsită, 360,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 1,30 (s, 9H).

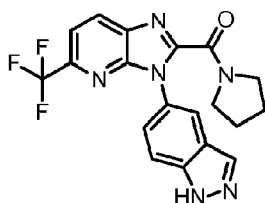
Exemplul 172: 3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b] piridin-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 128. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_6O$, 388,1; m/z găsită, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Exemplul 173: [3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirolidin-1-il-metanonă.

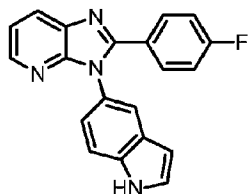
10



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 128. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_6O$, 400,1; m/z găsită, 401,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,44 - 8,40 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,99 - 7,96 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 4H).

Exemplul 174: 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.

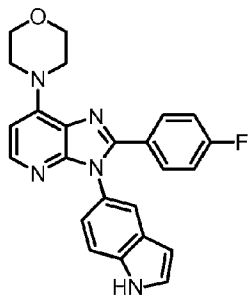
15



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 33. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}FN_4$, 328,1; m/z găsită, 329,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 3H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,62 - 6,57 (m, 1H).

Exemplul 175: 4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină.

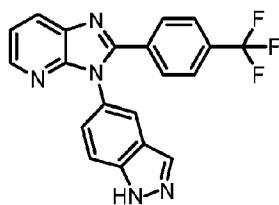
25



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 62. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{20}FN_5O$, 413,2; m/z găsită, 414,2 $[M+H]^+$.

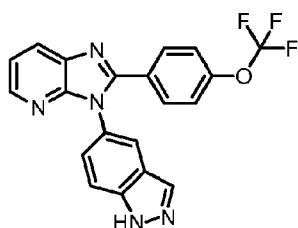
Exemplul 176: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridină.

30



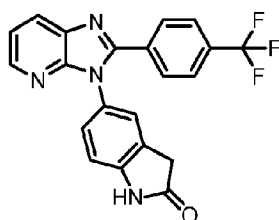
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}F_3N_5$, 379,1; m/z găsită, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,43 (s, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 3H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H).

Exemplul 177: 3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[4,5-b] piridină.



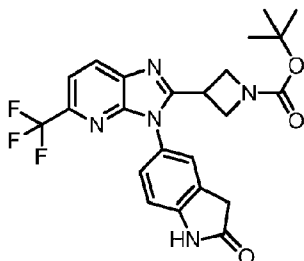
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}F_3N_5O$, 395,1; m/z găsită, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,68 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 2H).

Exemplul 178: 5-[2-[4-(Trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

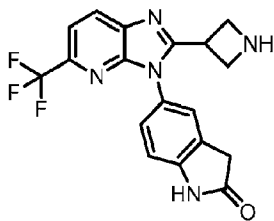


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 33. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}F_3N_4O$, 394,1; m/z găsită, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H).

Exemplul 179: 3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-1-carboxilat de *tert*-butil.

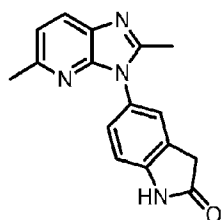


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$, 473,2; m/z găsită, 474,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,67 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

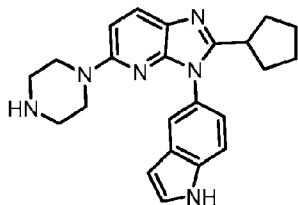
Exemplul 180: 5-[2-(Azetidin-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il] indolin-2-onă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}F_3N_5O$, 373,1; m/z găsită, 374,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,89 - 10,62 (m, 1H), 8,92 (d, $J = 50,0$ Hz, 1H), 8,52 - 8,31 (m, 1H), 7,91 - 7,61 (m, 1H), 7,49 - 7,24 (m, 1H), 7,05 (dt, $J = 8,4, 4,5$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 86,4$ Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,56 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 3H).

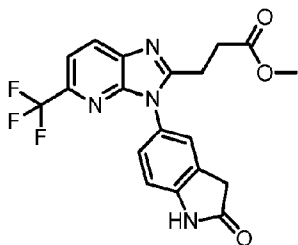
10 **Exemplul 181: 5-(2,5-Dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă.**



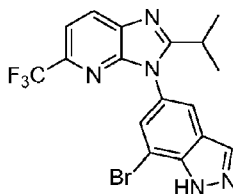
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{14}N_4O$, 278,1; m/z găsită, 279,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Exemplul 182: 2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-piperazin-1-il-imidazo[4,5-b] piridină.

20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 38. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,42 - 1,51 (m, 2H) 1,65 - 1,80 (m, 4H) 1,82 - 1,91 (m, 2H) 2,21 (br s, 1H) 2,66 - 2,72 (m, 4H) 3,08 (quin, $J = 8,1$ Hz, 1H) 3,19 - 3,24 (m, 4H) 6,53 (ddd, $J = 3,0, 2,0, 0,9$ Hz, 1H) 6,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) 7,06 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H) 7,49 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H) 7,53 - 7,56 (m, 1H) 7,57 (s, 1H) 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H) 11,39 (br s, 1H).

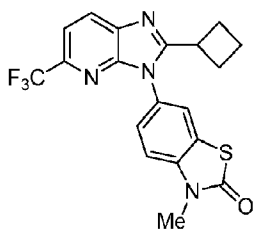
Exemplul 183: 3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il] propanoat de metil.

30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 73 Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$, 404,1; m/z găsită, 405,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H).

Exemplul 184: 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-b]piridină.

5

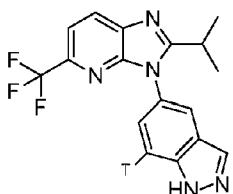
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}BrF_3N_5$, 423,0; m/z găsită, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 185: 6-(2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă.

15

La o soluție de 6-(2-ciclobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (Exemplul 132, 0,03 g, 0,077 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat NaH (0,003 g, 0,077 mmol). Masa de reacție a fost agitată timp de 30 minute apoi la amestec s-a adăugat MeI (0,005 mL, 0,077 mmol). După 1 h masa de reacție a fost diluată cu EtOAc și spălată cu apă (5 mL x 3). Organicele au fost uscate și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,02 g, 74%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_3N_4OS$, 404,1; m/z găsită, 405,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,69-2,53 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H).

20

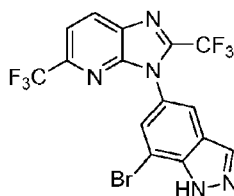
Exemplul 186: 3-(7- ^3H -1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

30

La o soluție de 3-(7-bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 184, 5 mg) în etanol (1 mL), s-a adăugat Pd/C (10 %, 2,5 mg), și ^3H gazos (760 mmHg). Masa de reacție a fost agitată la temperatura camerei timp de 8 ore. Produsul brut a fost filtrat și tritiul labil a fost îndepărtat prin rotovap. Aceasta s-a repetat încă de 2 ori. Materialul brut a fost purificat (coloană HPLC ^{18}C , fază mobilă gradient A: TFA 0,1 %, B: CH_3CN 100 %, A până la 100 % B în 60 min, U.V. 280 nm, debit 6 mL/min) pentru a da compusul din titlu.

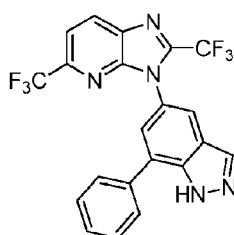
35

Exemplul 187: 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



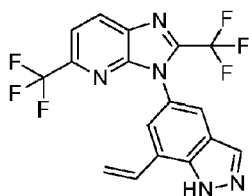
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 7-bromo-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_6BrF_6N_5$, 449,0; m/z găsită, 449,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Exemplul 188: 3-(7-Fenil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



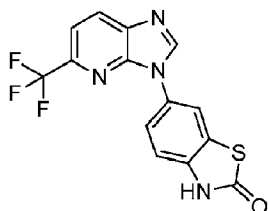
O soluție de 3-(7-bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 187, 0,04 g, 0,09 mmol), acid fenil boronic (0,01 g, 0,09 mmol), $PdCl_2(dtbpf)$ (0,03 g, 0,004 mmol), și K_3PO_4 (0,06 g, 0,27 mmol) în 1,4 dioxan (2 mL) și H_2O (1 mL) a fost iradiată timp de 30 minute la 100 °C. Masa de reacție a fost concentrată în vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (0,02 g, 50%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{11}F_6N_5$, 447,1; m/z găsită, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,93 - 10,77 (s, 1H), 8,52 - 8,34 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,16 (s, 1H), 7,94 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,64 (s, 2H), 7,61 - 7,37 (m, 4H).

Exemplul 189: 2,5-Bis(trifluorometil)-3-(7-vinil-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



O soluție de 3-(7-bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 187, 0,025 g, 0,056), tributylvinilstaniu (0,2 g, 0,06 mmol), și $Pd(PPh_3)_4$ (0,006 g, 0,006 mmol) în toluen (2 mL) a fost iradiată într-un cuptor cu microunde timp de 45 min la 140 °C. Masa de reacție a fost concentrată în vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:Hex) a dat compusul din titlu (0,005 g, 23%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_9F_6N_5$, 397,1; m/z găsită, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,95 - 10,65 (s, 1H), 8,55 - 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,09 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 1H), 6,02 - 5,81 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 5,76 - 5,52 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,22 - 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 6H).

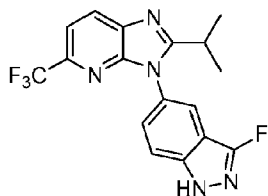
Exemplul 190: 6-(5-(Trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă.



O soluție de 6-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (Exemplul 134, Metoda B, produs din Etapa A, 0,10 g, 0,31 mmol) în triortoformiat de etil (15

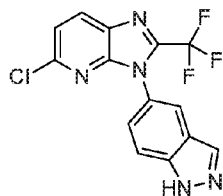
mL, 3,1 mmol) a fost încălzită la 145 °C timp de 18 h. Masa de reacție a fost concentrată în vid. Purificarea (FCC, SiO₂, eter de petrol/EtOAc, 1:1 până la 0:1) a dat compusul din titlu (0,06 g, 62%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₇F₃N₄OS, 336,0; m/z găsită, 337,0, [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08-8,98 (s, 1H), 8,52-8,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,10-8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,93-7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80-7,66 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

Exemplul 191: 3-(3-Fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-*b*]piridină.



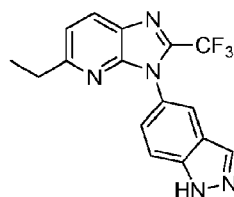
La o soluție de *N*²-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 53, 85 mg, 0,273 mmol) în AcOH (1,1 mL) s-a adăugat acetat de cupru (II) (24,8 mg, 0,137 mmol) și izobutiraldehidă (37,4 μL, 0,410 mmol). Aceasta a fost agitată la rt timp de 1,5 h. Masa de reacție a fost stinsă la pH = 7 cu NaOH 4N și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate în vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0-100%) apoi recristalizarea din EtOH au dat compusul din titlu (22 mg, 22%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₃F₄N₅, 363,1; m/z găsită, 364,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 192: 5-Cloro-3-(1*H*-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.



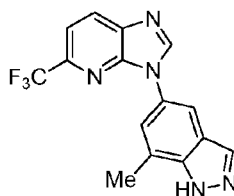
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 125. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₇ClF₃N₅, 337,0; m/z găsită, 338,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H).

Exemplul 193: 5-Etil-3-(1*H*-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.



Intr-un balon uscat în etuvă sub azot, 5-cloro-3-(1*H*-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină (Exemplul 192, 50 mg, 0,148 mmol), fier (III) acetilacetat (2,6 mg, 0,007 mmol), și *N*-metil-2-pirolidonă (92 μL, 0,962 mmol) au fost agitate în THF (0,75 mL). La această soluție s-a adăugat în picătură bromură de etilmagneziu (0,2 mL, 3,0 M în dietil eter). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min. Masa de reacție a fost stinsă cu saramură și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate în vid. Purificarea (HPLC cu fază inversă, ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) a dat compusul din titlu (16,7 mg, 34%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₂F₃N₅, 331,1; m/z găsită, 332,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 3H).

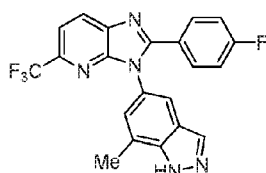
Exemplul 194: 3-(7-Metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.



5 N^2 -(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 55, 50 mg, 0,163 mmol) a fost preluat în etanol (1,9 mL). La aceasta s-a adăugat trimetoximetan (0,18 mL, 1,63 mmol) și acid clorhidric (6 N, 95 μ L). Aceasta a fost încălzită la microunde la 120 °C timp de 30 min. Solventul a fost evaporat și reziduul a fost alcalinizat cu NaHCO_3 aq. sat. și extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate în vid. Acest material brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH_4OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (16 mg, 31%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5$, 317,1; m/z găsită, 318,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 2,68 (s, 3H).

10 **Exemplul 195: 2-(4-Fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**

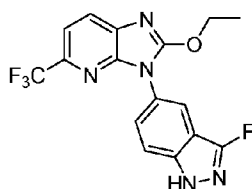
15



20 **Etapă A: 2-(4-Fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridină.** La o soluție de N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 55, 80 mg, 0,260 mmol) în acid acetic (1,3 mL) s-a adăugat acetat de cupru (II) (24 mg, 0,130 mmol) și 4-fluorobenzaldehidă (28 μ L, 0,260 mmol). Această masă de reacție a fost agitată la rt timp de 2 ore înainte de a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate în vid. Purificarea (HPLC cu fază inversă, ACN 5-95% în NH_4OH 20 nM în apă) a dat compusul din titlu (43 mg, 40%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5$, 413,1; m/z găsită, 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **Etapă B: 2-(4-Fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.** La o soluție de 2-(4-fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridină (43 mg, 0,104 mmol) în acetonitril (1,0 mL) s-a adăugat acetat de cupru (II) (19 mg, 0,104 mmol). Această masă de reacție a fost agitată la 50 °C timp de 5 ore. Masa de reacție a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate în vid. Acest material brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH_4OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (2,7 mg, 6%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5$, 411,1; m/z găsită, 412,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 2,60 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H).

35 **Exemplul 196: 2-Etoxi-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**

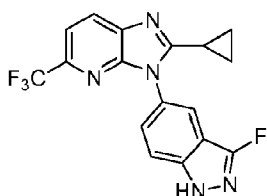


40

45 **Etapă A: 2,2-Dietoxi-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridină.** O soluție de N^2 -(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 52, 40 mg, 0,129 mmol) și acid acetic (0,1 mL) în tetraetilortocarbonat (0,54 mL, 2,57 mmol) a fost încălzită la 70 °C timp de 2 ore. Purificarea (HPLC cu fază inversă, ACN 5-95% în NH_4OH 20 nM în apă) a dat compusul din titlu (23 mg, 44%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2$, 411,1; m/z găsită, 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

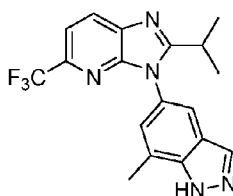
Etapă B: 2-Etoxi-3-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină. La o soluție de 2,2-dietoxi-3-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină (23 mg, 0,056 mmol) în etanol (0,28 mL) s-a adăugat acid *p*-toluensulfonic (2,0 mg, 0,011 mmol). Masa de reacție a fost agitată la 70 °C timp de 30 min. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Purificarea (HPLC cu fază inversă, ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) a dat compusul din titlu (15 mg, 73%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₁F₄N₅O, 365,1; m/z găsită, 366,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 3H).

Exemplul 197: 2-Ciclopropil-3-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.



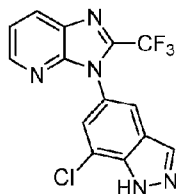
La o soluție de *N*²-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 52, 55 mg, 0,177 mmol) în DMF (1,7 mL) s-a adăugat ciclopropan carboxaldehidă (26 μL, 0,363 mmol) și metabisulfid de sodiu (100 mg, 0,530 mmol). Aceasta a fost încălzită la 85 °C timp de 16 h. S-a adăugat o alicotă suplimentară de ciclopropan carboxaldehidă și soluția a reacționat la 120 °C în microunde timp de 20 min. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (43 mg, 67%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₁F₄N₅, 361,1; m/z găsită, 362,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H).

Exemplul 198: 2-Izopropil-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-*b*]piridină.



O soluție de *N*²-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 55, 80 mg, 0,260 mmol) și anhidridă izobutirică (52 μL, 0,312 mmol) în acid izobutiric (0,65 mL) a reacționat la 120 °C în microunde timp de 40 min. Solventul a fost evaporat și materialul brut a fost purificat prin FCC (SiO₂, 0-70-100% EtOAc în hexani). Acesta a dat compusul din titlu (56 mg, 60%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₆F₃N₅, 359,1; m/z găsită, 360,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 3,06 (sex, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 199: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.

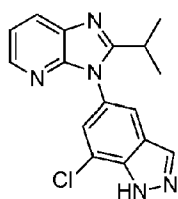


Etapă A: *N*²-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină. O soluție de 2-fluoro-3-nitropiridină (85 mg, 0,597 mmol) și 7-cloro-1*H*-indazol-5-amină (100 mg, 0,597 mmol) în DMF (1,2 mL) a fost încălzită la 110 °C timp de 1 oră. S-a adăugat ditionit de sodiu (416 mg, 2,39 mmol) și masa

de reacție a fost menținută la 110 °C timp de încă 2,5 h. Masa de reacție a fost lăsată să se răcească și solidele au fost separate prin filtrare. Filtratul a fost concentrat și purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (46 mg, 30%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₂H₁₀ClN₅, 259,1; m/z găsită, 260,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H).

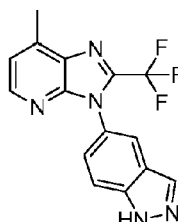
Etapă B: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină. N²-(7-cloro-1*H*-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină (22 mg, 0,085 mmol) a fost agitată în acid trifluoroacetic (0,2 mL, 2,54 mmol) la 70 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost neutralizată cu NaOH 4N și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (HPLC cu fază inversă, ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) a dat compusul din titlu (19 mg, 66%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₄H₇ClF₃N₅, 337,0; m/z găsită, 338,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53-8,48 (m, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H).

Exemplul 200: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-*b*]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 191 din produsul din Exemplul 199, Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₄ClN₅, 311,1; m/z găsită, 312,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Exemplul 201: 3-(1*H*-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.



Etapă A: 7-Cloro-*N*-(4-metil-3-nitropiridin-2-il)-1*H*-indazol-5-amină. O soluție de 7-cloro-1*H*-indazol-5-amină (100 mg, 0,597 mmol) și 2-fluoro-4-metil-3-nitropiridină (93 mg, 0,597 mmol) în DMF (1,5 mL) a reacționat la 150 °C în microunde timp de 2 ore. Masa de reacție a fost diluată cu apă și EtOAc și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0-70-100%) a dat compusul din titlu (38 mg, 21%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 2,60 (s, 3H).

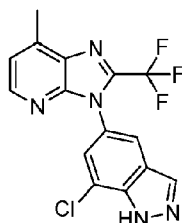
Etapă B: N²-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-4-metilpiridin-2,3-diamină and N²-(1*H*-indazol-5-il)-4-metilpiridin-2,3-diamină. O soluție de 7-cloro-*N*-(4-metil-3-nitropiridin-2-il)-1*H*-indazol-5-amină (38 mg, 0,125 mmol) și Pd/C 10% (13 mg, 0,013 mmol) în EtOH/THF (1:1 v/v, 0,1 M) a fost agitată sub hidrogen la rt timp de 2 ore. Masa de reacție a fost filtrată prin Celite® cu MeOH și soluția rezultată a fost concentrată in vid. Acest material cu produși amestecați a fost transferat la reacția următoare fără purificare.

Etapă C: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină și 3-(1*H*-Indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină. N²-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-4-metilpiridin-2,3-diamină și N²-(1*H*-indazol-5-il)-4-metilpiridin-2,3-diamină (34 mg) au fost preluate în acid trifluoroacetic (0,28 mL) și încălzite la 70 °C timp de 16 h. Masa de reacție a fost neutralizată cu NaOH 4 N și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% în NH₄OH 20 nM în apă) pentru a furniza 3-(7-cloro-1*H*-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină (Exemplul 202, 15 mg, 34%) și compusul din titlu (12 mg,

30%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z găsită, 318,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

Exemplul 202: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

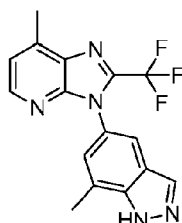
5



Compusul din titlu a fost izolat ca produs din Exemplul 201. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; m/z găsită, 352,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35-8,27 (m, 2H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

10

Exemplul 203: 7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

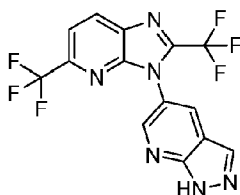


15

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 201. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; m/z găsită, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 3H).

Exemplul 204: 3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

20

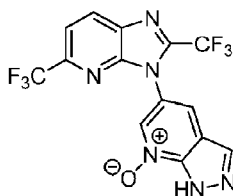


25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_6F_6N_6$, 372,1; m/z găsită, 373,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Exemplul 205: 3-(7-Oxido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-ium-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

30

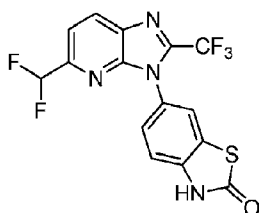


35

3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 204, 12 mg, 0,032 mmol) a fost preluată în DCM (0,32 mL) și răcită la 0 °C. La aceasta s-a adăugat în picătură urée-peroxid de hidrogen (6,2 mg, 0,066 mmol) și anhidridă trifluoroacetică (9,0 μ L, 0,065 mmol). Masa de reacție a fost lăsată să se încălzească la rt și se agită timp de 1 oră. Masa de reacție a fost neutralizată cu $NaHCO_3$ aq. sat. și extrasă cu EtOAc.

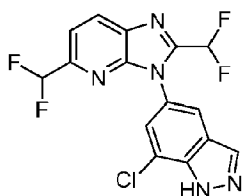
Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate in vid. Acest material brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% in NH_4OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (4,1 mg, 33%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$, 388,1; m/z găsită, 389,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Exemplul 206: 6-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



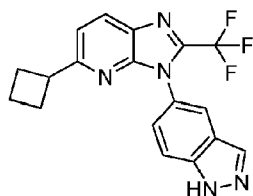
La o soluție de 6-((3-amino-6-(difluorometil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (Intermediar 56, 50 mg, 0,162 mmol) in EtOAc (0,81 mL) s-a adăugat anhidridă trifluoroacetică (34 μL , 0,243 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 50 °C timp de 45 min. Masa de reacție a fost concentrată in vid și purificată prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% in NH_4OH 20 nM in apă) pentru a furniza compusul din titlu (15 mg, 24%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}$, 386,0; m/z găsită, 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,86-6,61 (m, 1H).

Exemplul 207: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



La o soluție de N^2 -(7-cloro-1H-indazol-5-il)-6-(difluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 57, 50 mg, 0,161 mmol) in benzen (0,81 mL) s-a adăugat anhidridă difluoroacetică (28 μL , 0,242 mmol). Aceasta a fost agitată la 50 °C timp de 30 min. Masa de reacție a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate in vid. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (ACN 5-95% in NH_4OH 20 nM în apă) pentru a furniza compusul din titlu (35 mg, 59%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_4\text{N}_5$, 369,0; m/z găsită, 370,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,21-6,92 (m, 1H), 6,89-6,57 (m, 1H).

Exemplul 208: 5-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Etapă A: 5-Cloro-2-(trifluorometil)-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 9,

Etapă A, pornind de la 5-cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 192). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{OSi}$, 467,1 m/z găsită, 468,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapă B: 5-Ciclobutil-2-(trifluorometil)-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. O soluție de 5-cloro-2-(trifluorometil)-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (150 mg, 0,321 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 mg, 0,032 mmol), și Ru-Phos (30 mg, 0,064 mmol) în THF (3,3 mL) a fost plasată într-o seringă și bromura

de ciclobutilzinc (3,3 mL, 0,34 M) a fost plasată într-o altă seringă. Soluțiile au fost pompate printr-un reactor Sigma Aldrich cu flux continuu și o spirală de 2 mL la rt, cu un debit de 0,5 mL/min pentru fiecare soluție (RT = 3min). O dată colectat, solventul a fost evaporat in vid, și amestecul brut a fost stins cu NH₄Cl aq. sat. și extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au

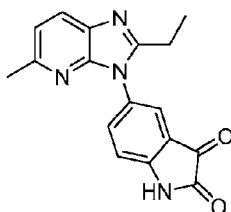
5 fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate. Materialul brut a fost preluat fără purificare suplimentară (138 mg, 88%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₂₈F₃N₅OSi, 487,2; m/z găsită, 488,2 [M+H]⁺.

Etapa C: 5-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazol[4,5-b]piridină. 5-Ciclobutil-2-(trifluorometil)-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (138 mg, 0,285 mmol) a fost preluat în acid trifluoroacetic (1,5 mL) și agitat la rt timp de 30 min. Masa de reacție a fost răcită la 0 °C, diluată cu THF (13 mL), și s-a adăugat NaOH aq. sat. până la pH~10. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 30 min. După acest timp, masa de reacție a fost stinsă cu clorură de amoniu aq. sat. și extrasă cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc in heptan 0-50%) a

15 dat compusul din titlu ca solid alb (36 mg, 35%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₄F₃N₅, 357,1; m/z găsită, 358,1 [M+H]⁺. ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 3,79 (quin, J = 8,7 Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H).

Exemplul 209: 5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2,3-dionă.

20



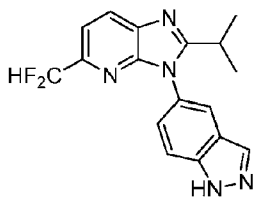
La un amestec de 5-((3-amino-6-metilpiridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 53, 200 mg, 0,629 mmol) și propionaldehidă (68,7 μL, 0,944 mmol) în AcOH (6 mL) s-a adăugat

25 Cu(OAc)₂ (57 mg, 0,315 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat in aer liber la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost alcalinizat prin adăugare de NaOH 3,75 N (6 mL) apoi diluat cu apă (50 mL). Masa de reacție a fost extrasă cu EtOAc (50 mL x 3) și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, 2M NH₃MeOH:DCM) a dat compusul din titlu (96,4 mg, 50,0%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₄N₄O₂, 306,1; m/z găsită, 307,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 0,6 Hz, 1H), 2,82 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

30

Exemplul 210: 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină.

35



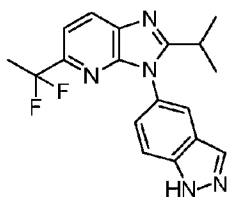
Etapa A: 5-(Difluorometil)-2-izopropil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. O soluție de 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (Intermediar 48, produs din Etapa E, 127 μL, 0,96 mmol) și 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină (Intermediar 9, 316 mg, 1,2 mmol) în DMF (4,5 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și la amestec s-a adăugat izobutiraldehidă (131 μL, 1,4 mmol), și masa de reacție a fost lăsată să se agite la temperatura ambiantă timp de 45 min urmată de adăugare de ditionit de sodiu (626 mg, 3,6 mmol). După 16 h la 100 °C masa de reacție a fost lăsată să se răcească, diluată cu H₂O (25 mL), și extrasă cu EtOAc (25 mL x 3). Stratul organic a

40 fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (118 mg, 27%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₃H₂₉F₂N₅OSi, 457,2; m/z găsită, 458,1 [M+H]⁺.

45

Etapă B: 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină. O soluție de 5-(difluorometil)-2-izopropil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (73 mg, 0,16 mmol) în TFA (1 mL) și DCM (1 mL) a fost agitată timp de 1,5 h. Volatile au fost îndepărtate prin evaporare și reziduul a fost alcalinizat cu soluție sat. de NaHCO₃ (5 mL) urmată de extracție cu EtOAc (5 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid. La reziduul rezultat s-a adăugat NH₃ 2M în MeOH (0,5 mL) și soluția a fost agitată timp de 1 oră. Volatilele au fost îndepărtate in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc:DCM) a dat compusul din titlu (24,7 mg, 47,5%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₅F₂N₅, 327,1; m/z găsită, 328,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,91 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 3,29-2,95 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 211: 5-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină.



15

Etapă A: 6-Cloro-N-metoxi-N-metil-5-nitropicolinamidă. O soluție de acid 6-cloro-5-nitropicolinic (Intermediar 48, produs din Etapă A, 3,6 g, 11 mmol), clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (1,4 g, 14 mmol), TEA (4,6 mL, 33 mmol) și HATU (4,6 g, 12 mmol) în DCM (50 mL) a fost agitată timp de 4 ore. Masa de reacție a fost stinsă cu NH₄Cl saturată (50 mL) apoi extrasă cu DCM (50 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (2,37 g, 87,6%). MS (ESI): masă calc. pentru C₈H₈ClN₃O₄, 245,0; m/z găsită, 245,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,37 (s, 3H).

Etapă B: 2-Izopropil-N-metoxi-N-metil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamidă. O soluție de 6-cloro-N-metoxi-N-metil-5-nitropicolinamidă (200 mg, 0,81 mmol) și 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină (Intermediar 9,268 mg, 1,0 mmol) în DMF (3 mL) a fost încălzită la 100 °C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și la amestec s-a adăugat izobutiraldehidă (111 μL, 1,2 mmol) și masa de reacție a fost lăsată să se agite la temperatura ambiantă timp de 45 min urmată de adăugare de ditionit de sodiu (532 mg, 3,05 mmol). După 16 h la 100 °C, masa de reacție a fost lăsată să se răcească, a fost diluată cu H₂O (25 mL), și extrasă cu EtOAc (25 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (76 mg, 18,9%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₂₈N₆O₅Si, 494,2; m/z găsită, 495,1 [M+H]⁺.

Etapă C: 1-(2-Izopropil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)etan-1-onă. La o soluție de 2-izopropil-N-metoxi-N-metil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxamidă (76 mg, 0,15 mmol) în THF anhidru (4,5 mL) răcită la -45 °C într-o baie acetoneitril/gheață uscată s-a adăugat în picătură bromură de metilmagneziu (3M în eter, 76,8 μL, 0,23 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la -45 °C timp de 20 min., apoi încălzit la 0 °C. La amestecul de reacție s-a adăugat o altă porțiune de bromură de metilmagneziu (3M în eter, 76,8 μL, 0,23 mmol) și soluția rezultată a fost agitată la 0 °C timp de 1 oră. Masa de reacție a fost stinsă cu NH₄Cl saturată (5 mL) apoi extrasă cu EtOAc (5 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (65,8 mg, 95%).

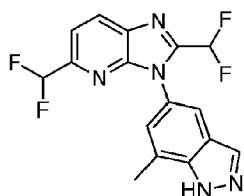
Etapă D: 5-(1,1-Difluoroetil)-2-izopropil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. La o soluție de 1-(2-izopropil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)etan-1-onă (65 mg, 0,14 mmol) în DCM anhidru (2 mL) la -50 °C s-a adăugat DAST (38 μL, 0,29 mmol) și amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă după 1 h. Apoi s-a adăugat o altă porțiune de DAST (76 μL, 0,58 mmol) urmată de adăugare de EtOH (1,7 μL, 0,029 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit într-o eprubetă etanșată la 50 °C timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (10 mg, 15%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₃₁F₂N₅OSi, 471,2; m/z găsită, 472,1 [M+H]⁺.

Etapă E: 5-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridină. O soluție de 5-(1,1-difluoroetil)-2-izopropil-3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-3H-

55

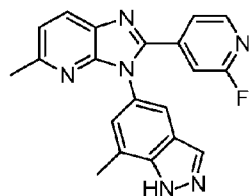
imidazo[4,5-b]piridină (10 mg, 0,021 mmol) în TFA (0,5 mL) și DCM (0,5 mL) a fost agitată timp de 1 oră. Volatile au fost îndepărtate prin evaporare și reziduul a fost alcalinizat cu NH_3 2M în MeOH (1 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră și volatilele au fost îndepărtate în vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:DCM) a dat compusul din titlu (1,4 mg, 19%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_5$, 341,1; m/z găsită, 342,1 $[\text{N}_4+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 3,34 - 3,03 (m, 1H), 1,93 (t, $J = 18,5$ Hz, 3H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 212: 2,5-Bis(difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.



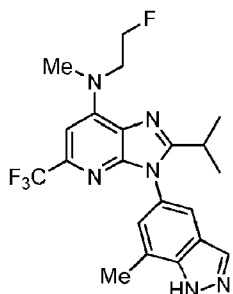
O soluție de 6-(difluorometil)- N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)piridin-2,3-diamină (Intermediar 61, 50 mg, 0,17 mmol) și anhidridă difluoroacetică (73 μL , 0,62 mmol) în benzen (2 mL) a fost agitată la 50 °C timp de 1 oră. Masa de reacție a fost alcalinizată cu NaHCO_3 saturat (5 mL) și extrasă cu EtOAc (5 mL x 3). Straturile organice au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu (33 mg, 55%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_5$, 349,1; m/z găsită, 350,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,96-6,49 (m, 2H), 2,73-2,48 (m, 3H).

Exemplul 213: 2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo [4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_6$, 358,1; m/z găsită, 359,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (dt, $J = 5,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Exemplul 214: N-(2-Fluoroetil)-2-izopropil-N-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-amină.



Etapa A. 2-((2-Cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-4-il)(metilamino)etanol. La 2,4-dicloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (261 mg, 1mmol) în EtOH (5 mL) la 0 °C s-a adăugat în picătură o soluție de 2-(metilamino)etanol (90 mg, 1,2 mmol) în EtOH (1 mL). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 20 min urmat de adăugare de TEA (0,3 mL). Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc în hexani 0 până la 50%) a dat compusul din titlu

ca un ulei portocaliu gros (203 mg, 68%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_9H_9ClF_3N_3O_3$, 299,0; m/z găsită, 300,1 $[M+H]^+$.

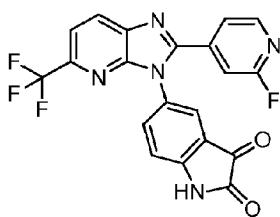
Etapa B. 2-Cloro-N-(2-fluoroetil)-N-metil-3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-4-amină. La 2-((2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-4-il)(metil)amino)etanol (236 mg, 0,79 mmol) în CH_2Cl_2 (4 mL) la $-78^\circ C$ s-a adăugat în picătură o soluție de DAST (0,193 mL) în CH_2Cl_2 (1 mL). Masa de reacție a fost lăsată să se încălzească la rt și agitarea a continuat timp de 15 h la rt. La amestecul de reacție s-a adăugat o soluție de TEA (0,45 mL) în CH_2Cl_2 (2 mL). Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc în hexani 0 până la 50%) a dat compusul din titlu ca ceară galbenă (162 mg, 68%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_9H_8ClF_4N_3O_2$, 301,0; m/z găsită, 302,1 $[PA+H]^+$.

Etapa C. N^4 -(2-Fluoroetil)- N^4 -metil- N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-2,4-diamină. Un amestec de 2-cloro-N-(2-fluoroetil)-N-metil-3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-4-amină (70 mg, 0,23 mmol), 7-metil-1H-indazol-5-amină (51 mg, 0,35 mmol), CS_2CO_3 (113 mg, 0,35 mmol), și BrettPhos Palladacycle a 3-a Generație (21mg, 0,023 mmol) în 1,4-dioxan într-o fiolă a fost suflat cu N_2 și etanșat. A fost încălzit la $120^\circ C$ timp de 2 ore și diluat cu EtOAc (30 mL), spălat cu apă (2x30 mL), uscat (Na_2SO_4) și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (CFF, SiO_2 , EtOAc în hexani 0 până la 70%) a dat compusul din titlu, un solid oranj (54 mg, 56%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{16}F_4N_6O_2$, 412,1; m/z găsită, 413,2 $[M+H]^+$.

Etapa D. N^4 -(2-Fluoroetil)- N^4 -metil- N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3,4-triamină. La o soluție de N^4 -(2-Fluoroetil)- N^4 -metil- N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-3-nitro-6-(trifluorometil)piridin-2,4-diamină (120 mg, 0,29 mmol) în metanol s-a adăugat Pd/C 10% (34 mg, 0,03 mmol). Balonul a fost purjat cu hidrogen de trei ori. Amestecul a fost agitat sub atmosferă de hidrogen timp de 1 oră (balon de hidrogen). Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost colectat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca ceară galben deschis (105 mg, 94%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{18}F_4N_6$, 382,2; m/z găsită, 383,3 $[M+H]^+$.

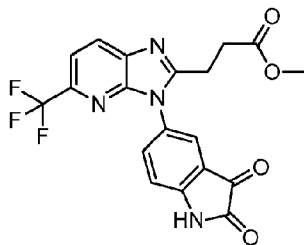
Etapa E. N -(2-Fluoroetil)-2-izopropil-N-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amină. Un amestec de N^4 -(2-Fluoroetil)- N^4 -metil- N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3,4-triamină (17 mg, 0,044 mmol), anhidridă izobutirică (50 mg, 0,31 mmol), și acid izobutiric (0,5 mL) a fost încălzit la $120^\circ C$ timp de 30 min într-un reactor cu microunde. Produsul brut a fost supus la purificare prin HPLC C18 (tampon TFA 0,05%, MeCN în apă 5% până la 95%) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (4 mg, 21%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{22}F_4N_6$, 434,2; m/z găsită, 435,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,85 (dt, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 1,73 (s, 2H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 215: 5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2,3-dionă.

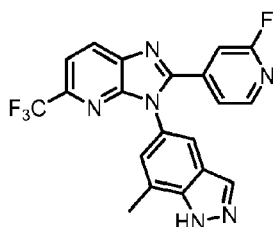


Un amestec de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 46, 100 mg, 0,32 mmol), 2-fluoroizonicotinaldehidă (48,7 mg, 0,39 mmol), acetat de cupru(II) (29 mg, 0,162 mmol), și acid acetic (4 mL) a fost agitat la $40^\circ C$ timp de 15 h. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu 30 mL de EtOAc. Acesta fost spălat cu $NaHCO_3$ apos saturat (2x30 mL), uscat (Na_2SO_4), și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silice (EtOAc în hexani 0 până la 90%) pentru a da compusul din titlu ca solid maro (14 mg, 10%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_9F_4N_5O_2$, 427,1; m/z găsită, 428,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 5,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,53 - 7,32 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 18,9, 8,2$ Hz, 1H).

Exemplul 216: 3-[3-(2,3-Dioxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil.



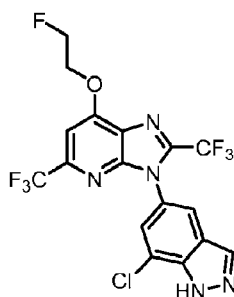
Un amestec de 5-((3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (Intermediar 46, 154 mg, 0,5 mmol), 4-oxobutanoat de metil (69,6 mg, 0,6 mmol), acetat de cupru(II) (45,4 mg, 0,25 mmol), și acid acetic (4 mL) a fost agitat la rt timp de 24 h. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă și reziduul a fost diluat cu 30 mL de EtOAc. El a fost spălat cu NaHCO₃ apos saturat (2x30 mL) și uscat (Na₂SO₄). Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc în hexani 0 până la 90%) a dat compusul din titlu ca solid maro (38 mg, 18%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₃F₃N₄O₄, 418,1; m/z găsită, 419,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 - 7,57 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,24 - 2,94 (m, 4H).
Exemplul 217: 2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Etapă A: 2-Fluoro-N-(2-((7-metil-1H-indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)izonicotinamidă. La o soluție de N²-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 55, 150 mg, 0,49 mmol) într-un amestec de DCM (1,5 mL) și THF (1,5 mL), răcită la 0 °C s-a adăugat clorură de 2-fluoroizonicotinoil (1,4 mL, 0,35 M în DCM, 0,49 mmol) pentru a produce o soluție maro închis. După 70 minute, masa de reacție a fost diluată cu H₂O urmată de NaHCO₃ sat. aq. și stratul apos a fost extras cu DCM (x3). Straturile organice au fost combinate, uscate cu MgSO₄, filtrate, și concentrate în vid pentru a produce o spumă maro (147 mg) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₄F₄N₆O, 430,1 m/z găsită, 431,1 [M+H]⁺.

Etapă B: 2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(fluorometil)imidazo[4,5-b]piridină. 2-Fluoro-N-(2-((7-metil-1H-indazol-5-il)amino)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)izonicotinamidă brută (129 mg) a fost dizolvată în AcOH (3,5 mL) și încălzită la 80°C. După 100 minute, masa de reacție a fost concentrată în vid, și reziduul dizolvat în DCM. Apoi s-a adăugat soluție saturată de NaHCO₃ și stratul apos a fost extras cu DCM (x3). Straturile organice combinate au fost uscate cu MgSO₄, filtrate, și concentrate în vid pentru a produce o peliculă portocaliu deschis (111 mg). Reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă (0,05% TFA în H₂O/MeCN) pentru a furniza un solid incolor ca bază liberă (DCM/soluție saturată de NaHCO₃) pentru a da compusul (8,2 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₂F₄N₆, 412,1; m/z găsită, 412,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (br s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 2,54 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -65,54 (s, 3F), -65,58 - -65,60 (m, 1F).

Exemplul 218: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-(2-fluoroetoxi)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

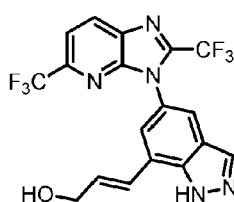


5 Etapa A. 2-Cloro-4-(2-fluoroetoxi)-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină. La o soluție de 2-fluoroetan-
1-ol (22,5 μ L, 0,38 mmol) în DMF (1 mL) s-a adăugat NaH (24,5 mg, 0,61 mmol, 60% în ulei
mineral). După două minute s-a adăugat într-o singură porțiune 2,4-dicloro-3-nitro-6-
10 (trifluorometil)piridină (100 mg, 0,38 mmol) și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la
temperatura ambiantă. După 80 minute, masa de reacție a fost stinsă cu soluție saturată de NH_4Cl
și extrasă cu EtOAc (x4). Straturile organice combinate au fost uscate cu MgSO_4 , filtrate, și
concentrate in vid pentru a produce compusul din titlu (117 mg) care a fost utilizat fără purificare
suplimentară.

Etapa B. 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-(2-fluoroetoxi)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-
b]piridină. La o soluție de 2-cloro-4-(2-fluoroetoxi)-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină (55 mg) în
15 DMF (2 mL) s-a adăugat 7-cloro-1H-indazol-5-amină (48 mg, 0,29 mmol) și masa de reacție a fost
încălzită la 80°C timp de 85 min. Apoi s-a adăugat DIEA (0,05 mL) și încălzirea a continuat încă
85 min. înainte de a se adăuga $\text{Na}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (150 mg, 0,86 mmol) și H_2O (0,5 mL). După 70 minute,
masa de reacție a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă. Masa de reacție a fost diluată
20 cu H_2O și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice au fost combinate, spălate cu
soluție de LiCl 5%, saramură, uscate cu MgSO_4 , filtrate, și concentrate in vid. Reziduul rezultat a
fost dizolvat în TFA (4 mL) și încălzit la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi
concentrat in vid și reziduul dizolvat în EtOAc. Apoi s-a adăugat soluție saturată de
25 $\text{NaHCO}_3/\text{NaHCO}_3$ solid și stratul apos a fost extras cu EtOAc (x3). Straturile organice combinate
au fost spălate cu saramură, uscate cu MgSO_4 , filtrate, și concentrate in vid. Purificarea (FCC,
 SiO_2 , EtOAc în hexani 0-50%) a dat compusul din titlu (3,3 mg). MS (ESI): masă calc. pentru
 $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClF}_7\text{N}_5\text{O}$, 467,0; m/z găsită, 468,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,73
(d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,08 - 5,05 (m, 1H), 5,01 - 4,96 (m, 2H),
4,88 - 4,84 (m, 1H).

Exemplul 219: (E)-3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-
il)prop-2-en-1-ol.

30

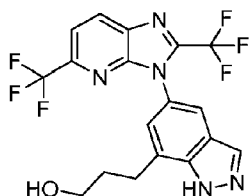


Etapa A. (E)-3-(7-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-en-1-il)-1H-indazol-5-il)-2,5-
35 bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. Într-un flacon pentru microunde, s-a adăugat 3-(7-
bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 187, 358 mg,
0,80 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-en-1-il)-1,3,2-
dioxaborolan (320 mg, 1,19 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (92 mg, 0,080 mmol), soluție 1M de Na_2CO_3 (3,2
mL), și dioxan (4,8 mL). Flaconul a fost acoperit și amestecul de reacție încălzit la 105°C timp de
40 30 min sub iradiere cu microunde. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat in vid și reziduul
rezultat diluat cu EtOAc/apă. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură,
uscat cu Na_2SO_4 , filtrat, și concentrat in vid pentru a produce compusul din titlu care a fost utilizat
fără purificare suplimentară.

Etapa B. (E)-3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)prop-2-
45 en-1-ol. (E)-3-(7-(3-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-en-1-il)-1H-indazol-5-il)-2,5-
bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină brută din Etapa A a fost dizolvată în MeOH (6 mL)
și s-a adăugat HCl 6M (0,6 mL). După 10 min, masa de reacție a fost concentrată in vid și reziduul

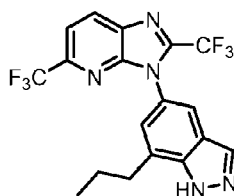
rezultat a fost diluat cu EtOAc/soluție saturată de NaHCO_3 . Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat cu Na_2SO_4 , filtrat și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc in hexani 0-100%) a dat compusul din titlu (105 mg, 0,25 mmol, 31%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$, 427,1; m/z găsită, 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,15 (br.s, 1H), 8,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,55 (dt, $J = 16,0, 5,1$ Hz, 1H), 4,45 (dd, $J = 5,5, 1,6$ Hz, 2H).

Exemplul 220: 3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)propan-1-ol.



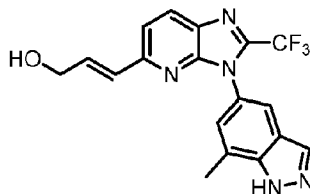
O soluție de (E)-3-(5-(2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol (Exemplul 219, 18 mg, 0,04 mmol) în MeOH (1,2 mL) a fost supusă la hidrogenare H-Cube (10% Pd/C, H_2 60 bar) la temperatura ambiantă și un debit de 1 mL/min. După o singură trecere solventul a fost îndepărtat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc in hexani 0-100%) a dat compusul din titlu (9 mg, 0,02 mmol, 50%) MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$, 429,1; m/z găsită, 430,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (br.s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 3,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H) și 3-(7-propil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 221, 3 mg, 0,007 mmol, 17%).

Exemplul 221: 3-(7-Propil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat ca produs secundar în Exemplul 220. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_5$, 413,1; m/z găsită, 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (br s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 2,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,81 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Exemplul 222: (E)-3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ol.

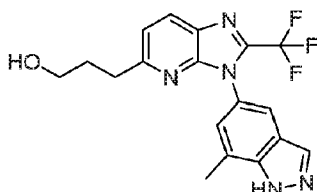


Etapa A. (E)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină. Într-un flacon pentru microunde, s-a adăugat 5-bromo-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Intermediar 62, 65 mg, 0,16 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolan (66 mg, 0,25 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0,016 mmol), soluție 1M de Na_2CO_3 (0,7 mL), și dioxan (1 mL). Flaconul a fost acoperit și amestecul de reacție încălzit la 105°C timp de 30 min sub iradiere cu microunde. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat in vid și reziduu rezultat diluat cu EtOAc/ H_2O . Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu

saramură, uscat cu Na₂SO₄, filtrat, și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc in hexani 0-100%) a dat compusul din titlu (50 mg, 67%).

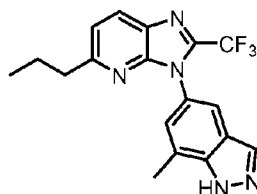
5 Etapa B. (E)-3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ol. (E)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(3-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (50 mg) a fost dizolvată în MeOH (3,6 mL) și s-a adăugat HCl 6M (0,4 mL). După 2 h masa de reacție a fost concentrată in vid și reziduul rezultat a fost diluat cu EtOAc/soluție saturată de NaHCO₃. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat cu Na₂SO₄, filtrat și concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (38 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₄F₃N₅O, 373,1; m/z găsită, 374,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (br s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 4,35 - 4,33 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).

Exemplul 223: 3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)propan-1-ol.



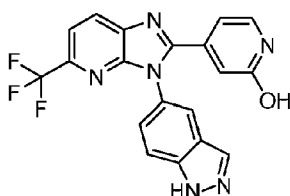
15 O soluție de (E)-3-(3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ol (Exemplul 222, 36 mg, 0,09 mmol) in MeOH (2,6 mL) a fost supuse la hidrogenare H-Cube (10% Pd/C, H₂ 60 bar) la temperatura ambiantă și un debit de 1 mL/min. După o singură trecere solventul a fost îndepărtat in vid și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie cu fază inversă (0,05% TFA în H₂O/MeCN). Frațiunile dorite au fost concentrate in vid și solidele rezultate au fost ca baza liberă (EtOAc/soluție saturată de NaHCO₃) pentru a da compus din titlu (16 mg, 44%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₆F₃N₅O, 375,1; m/z găsită, 376,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,65 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H) și 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-propil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 224, 5 mg, 14%).

Exemplul 224: 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-il)propil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



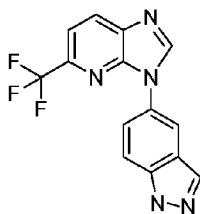
30 Compusul din titlu a fost preparat ca produs secundar în Exemplul 223. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₆F₃N₅, 359,1; m/z găsită, 360,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Exemplul 225: 4-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-ol.



40 Compusul din titlu a fost obținut ca produs secundar din sinteza de 2-(2-fluoro-4-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 165). (11 mg, 6,8%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₁F₃N₆O, 396,1; m/z găsită, 397,1[M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (s, 1H).

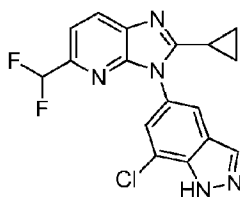
45 **Exemplul 226: 3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



5 Compusul din titlu a fost recuperată ca produs secundar în sinteza din Exemplul 165, când se utilizează *N, N*-dimetilformamidă ca solvent de reacție. MS(ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_8F_3N_5$, 303,1; *m/z* găsită, 304,1, $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,67 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,86 - 7,72 (m, 3H).

Exemplul 227: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo [4,5-*b*] piridină.

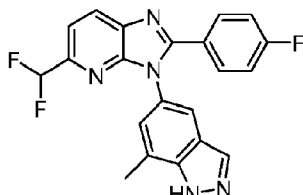
10



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}ClF_2N_5$, 359,1; *m/z* găsită, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,89-6,56 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 2H).

Exemplul 228: 5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il) imidazo[4,5-*b*] piridină.

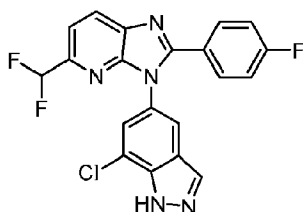
20



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (Intermediar 48, produs din Etapa E). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}F_3N_5$, 393,1; *m/z* găsită, 394,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,45 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 3H), 7,11 (dd, $J = 1,9$, 1,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 9,0$, 8,3 Hz, 2H), 6,68 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H), 2,73 - 2,41 (m, 3H).

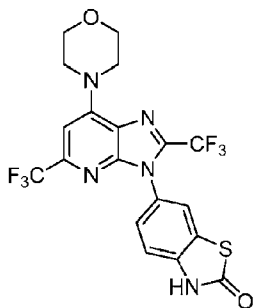
Exemplul 229: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(4-fluorofenil) imidazo[4,5-*b*] piridină.

30



35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (Intermediar 48, produs din Etapa E). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{11}ClF_3N_5$, 413,1; *m/z* găsită, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,65 (t, $J = 55,4$ Hz, 1H).

Exemplul 230: 6-[7-Morfolino-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

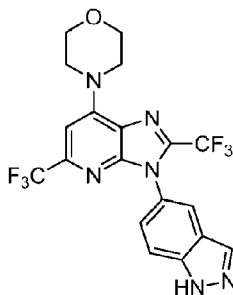


5

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 62. MS (ESI): masă calculată pentru $C_{19}H_{13}F_6N_5O_2S$, 489,1; m/z găsită, 490,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 4H), 3,85 - 3,77 (m, 4H).

10

Exemplul 231: 4-[3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină.

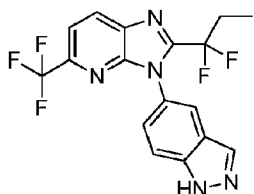


15

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 62. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{14}F_6N_6O$, 456,1; m/z găsită, 457,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 4H), 3,98 - 3,94 (m, 4H).

20

Exemplul 232: 2-(1,1-Difluoropropil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

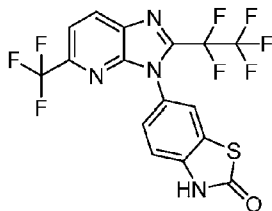


25

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,1; m/z găsită, 382,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 2,51-2,33 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

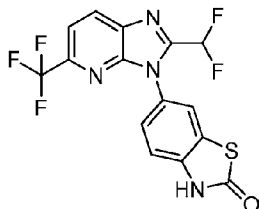
30

Exemplul 233: 6-[2-(1,1,2,2,2-Pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



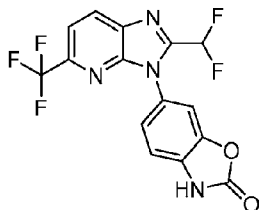
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_6F_8N_4O_8$, 454,0; m/z găsită, 454,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H).

5 **Exemplul 234:** 6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7F_5N_4OS$, 386,0; m/z găsită, 386,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,21-6,90 (m, 1H).

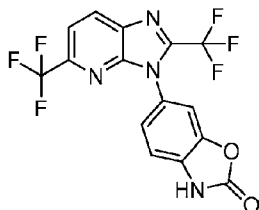
15 **Exemplul 235:** 6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7F_5N_4O_2$, 370,0; m/z găsită, 371,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,05 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,46-7,15 (m, 3H).

Exemplul 236: 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.

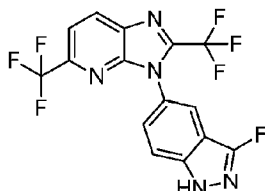
25



30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_6F_6N_4O_2$, 388,0; m/z găsită, 389,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,08 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Exemplul 237: 3-(3-Fluoro-1H indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b] piridină.

35

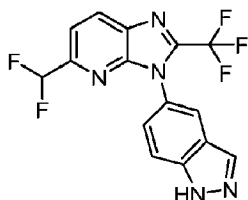


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 125 din N^2 -(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 53). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_6F_7N_5$, 389,1; m/z găsită, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, $J =$

8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H).

Exemplul 238: 5-(Difluorometil)3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

5

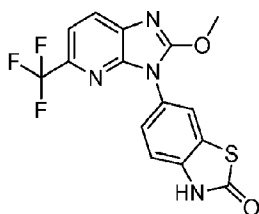


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 88, utilizând 2-cloro-6-(difluorometil)-3-nitropiridină (Intermediar 48, produs din Etapa E). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_8F_5N_5$, 353,1; m/z găsită, 354,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 6,61 (t, $J = 55,2$ Hz, 1H).

10

Exemplul 239: 6-12-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

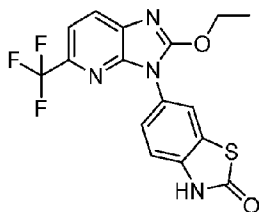
15



Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 114. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9F_3N_4O_2S$, 366,0; m/z găsită, 367,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 4,25 (s, 3H).

20

Exemplul 240: 6-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

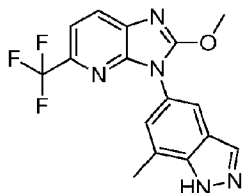


25

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 114. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4O_2S$, 380,1; m/z găsită, 381,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,73-4,64 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

30

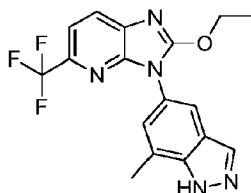
Exemplul 241: 2-Metoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



35

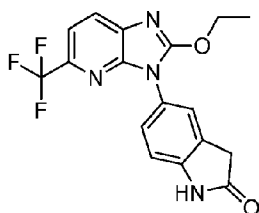
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 114. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{12}F_3N_5O$, 347,1; m/z găsită, 348,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Exemplul 242: 2-Etoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



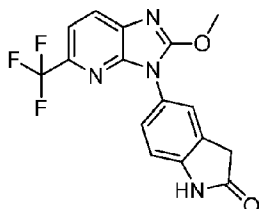
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 114 din *N*²-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₄F₃N₅O, 361,1; m/z găsită, 362,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,49-1,40 (m, 3H).

10 **Exemplul 243: 5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.**



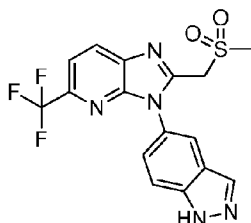
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 114. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₃F₃N₄O₂, 362,1; m/z găsită, 363,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,44-1,35 (m, 3H).

Exemplul 244: 5-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 114. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₁F₃N₄O₂, 348,1; m/z găsită, 349,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).

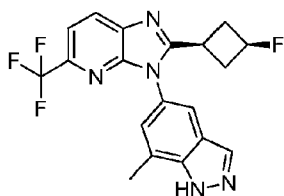
25 **Exemplul 245: 3-(1*H*-Indazol-5-il)-2-(metilsulfonilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.**



30 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₂F₃N₅O₂S, 395,1; m/z găsită, 396,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,49 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,26 (s, 3H).

Exemplul 246: 2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.

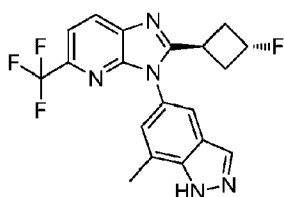
35



- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_4N_5$, 389,1; m/z găsită, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,33 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,03-4,76 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H).

Exemplul 247: 2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

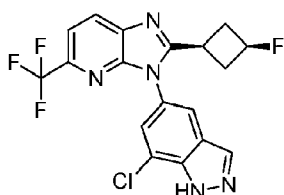
10



- 15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală, din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_4N_5$, 389,1; m/z găsită, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 5,55-5,32 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Exemplul 248: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

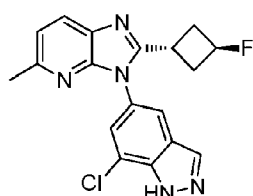
20



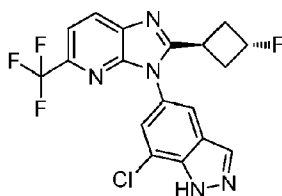
- 25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{12}ClF_4N_5$, 409,1; m/z găsită, 410,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,04-4,80 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 2H).

Exemplul 249: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină.

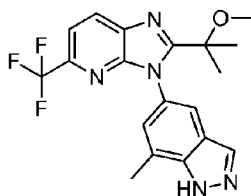
30



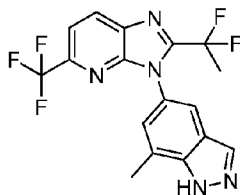
- 35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}ClFN_5$, 355,1; m/z găsită, 356,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,67 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,52-5,30 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61-2,44 (m, 2H).

Exemplul 250: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.

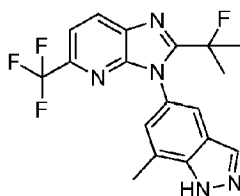
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{12}ClF_4N_5$, 409,1; m/z găsită, 410,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,56-5,32 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 2H).

Exemplul 251: 2-(1-Metoxi-1-metil-etil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.

15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, din N^2 -(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}F_3N_5O$, 389,1; m/z găsită, 390,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Exemplul 252: 2-(1,1-Difluoroetil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.

25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, din N^2 -(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_5N_5$, 381,1; m/z găsită, 382,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,01 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,11 (m, 3H).

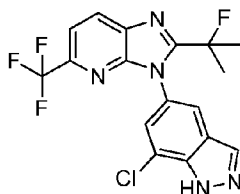
Exemplul 253: 2-(1-Fluoro-1-metil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridină.

35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, din N^2 -(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_4N_5$, 377,1; m/z găsită, 378,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,77 (s, 1H),

8,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 21,4$ Hz, 6H).

Exemplul 254: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

5

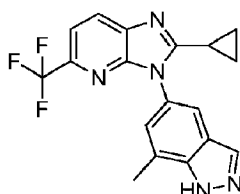


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}ClF_4N_5$, 397,1; m/z găsită, 398,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,65 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 1,82 (d, $J = 21,5$ Hz, 6H).

10

Exemplul 255: 2-Ciclopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

15

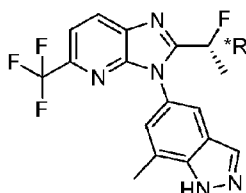


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}F_3N_5$, 357,1; m/z găsită, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,16 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 2H).

20

Exemplul 256: (*R)-2-(1-Fluorociclopropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

25

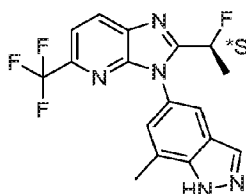


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, cu o separare chirală, din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_4N_5$, 363,1; m/z găsită, 364,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,29 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,67 (dq, $J = 6,4, 47,2$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,86 (dd, $J = 6,4, 24,0$ Hz, 3H).

30

Exemplul 257: (*S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

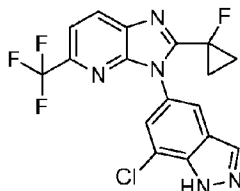
35



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, cu o separare chirală, din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56).

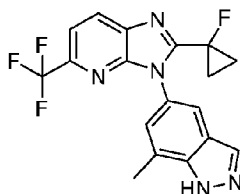
MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_4N_5$, 363,1; m/z găsită, 364,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,35 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,67 (dq, $J = 6,4, 47,2$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,86 (dd, $J = 23,8, 6,5$ Hz, 3H).

5 **Exemplul 258: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluorociclopropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



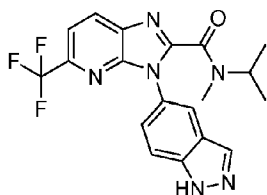
10 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{10}ClF_4N_5$, 395,1; m/z găsită, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 4H).

15 **Exemplul 259: 2-(1-Fluorociclopropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



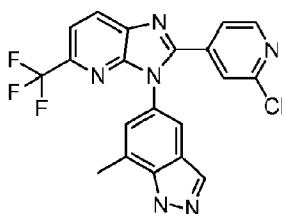
20 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 117, din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_4N_5$, 375,1; m/z găsită, 376,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,49-1,38 (m, 4H).

25 **Exemplul 260: 3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă.**



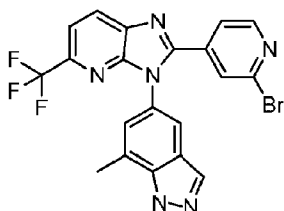
30 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 128. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_6O$, 402,1; m/z găsită, 403,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (dd, $J = 8,3, 3,3$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 0,46H), 3,99-3,88 (m, 0,54H), 2,84 (s, 3H), 1,10-0,99 (m, 6H).

35 **Exemplul 261: 2-(2-Cloro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



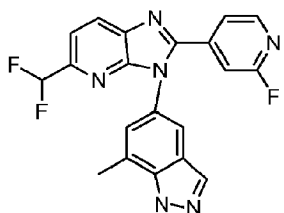
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 166. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}ClF_3N_6$, 428,1; m/z găsită, 429,1, $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,42 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Exemplul 262: 2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



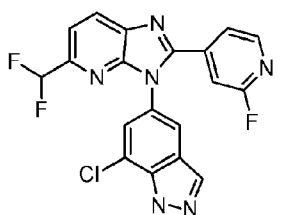
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 166. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}BrF_3N_6$, 472,0; m/z găsită, 473,1, $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,42 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dt, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Exemplul 263: 5-(Difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină.



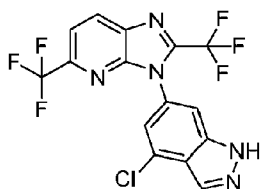
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 166. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}F_3N_6$, 394,1; m/z găsită, 395,1, $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,21 - 8,08 (m, 2H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,42 (ddd, $J = 5,3, 1,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 2H), 6,74 (t, $J = 55,3$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Exemplul 264: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)imidazo[4,5-b]piridină.



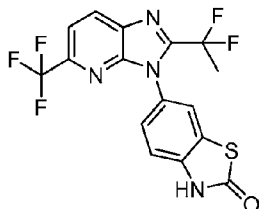
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 166. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{10}ClF_3N_6$, 414,1; m/z găsită, 415,1, $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (dt, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 55,3$ Hz, 1H).

Exemplul 265: 3-(4-Cloro-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



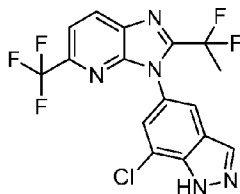
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; m/z găsită, 406,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,46 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

5 **Exemplul 266: 6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_9F_5N_4OS$, 400,0; m/z găsită, 401,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,19 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,30-2,15 (m, 3H).

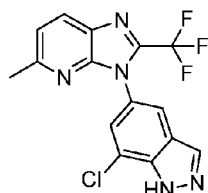
15 **Exemplul 267: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_9ClF_5N_5$, 401,0; m/z găsită, 402,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,87 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,28-2,15 (m, 3H).

Exemplul 268: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

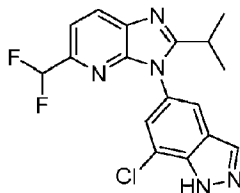
25



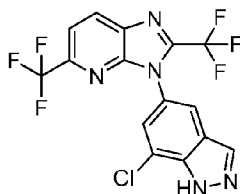
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; m/z găsită, 352,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Exemplul 269: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-izopropil-imidazo [4,5-b]piridină.

35



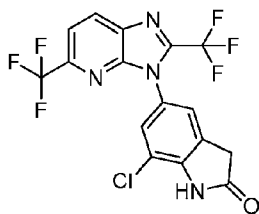
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}ClF_2N_5$, 361,1; m/z găsită, 362,1 $[M+H]^+$. 500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,77-6,53 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplul 270: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*] piridină.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; m/z găsită, 406,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,09 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Exemplul 271: 5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]-7-cloro-indolin-2-onă.

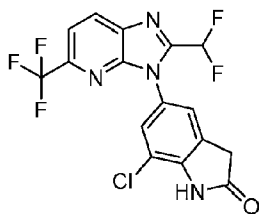
10



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_7ClF_6N_4O$, 420,0; m/z găsită, 421,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,76 (s, 2H).

Exemplul 272: 7-Cloro-5-[2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]indolin-2-onă.

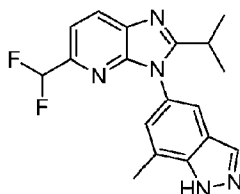
20



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_8ClF_5N_4O$, 402,0; m/z găsită, 403,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,98-6,74 (m, 1H), 3,76 (s, 2H).

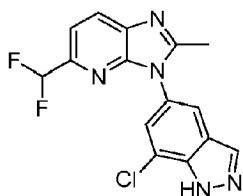
Exemplul 273: 5-(Difluorometil)-2-izopropil-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)imidazo[4,5-*b*]piridină.

30



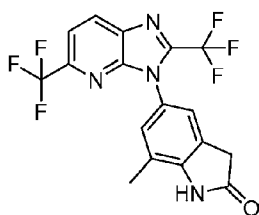
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{17}F_2N_5$, 341,1; m/z găsită, 342,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,90 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,69 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplul 274: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-metil-imidazo[4,5-*b*] piridină.



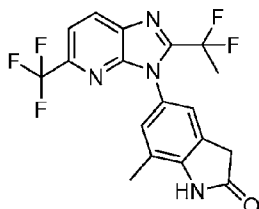
- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}ClF_2N_5$, 333,1; m/z găsită, 334,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,74 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,81-6,49 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

Exemplul 275: 5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă.



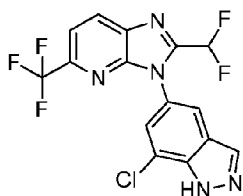
- 10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{10}F_6N_4O$, 400,1; m/z găsită, 401,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

- 15 **Exemplul 276: 5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă.**



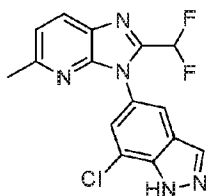
- 20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_5N_4O$, 396,1; m/z găsită, 397,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 3H).

- 25 **Exemplul 277: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



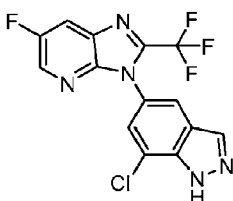
- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; m/z găsită, 388,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14,05 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,44-8,38 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46-7,17 (m, 1H).

Exemplul 278: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină.



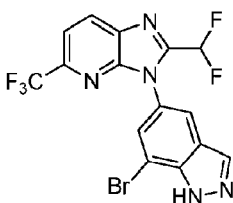
- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}ClF_2N_5$, 333,1; m/z găsită, 334,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,94-6,64 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

Exemplul 279: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



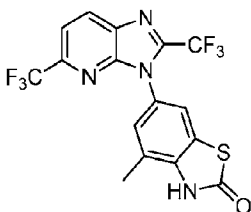
- 10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_6ClF_4N_5$, 355,0; m/z găsită, $[M+H] = 356,0$ $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,65 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 2,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

- 15 **Exemplul 280: 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil) imidazo[4,5-b]piridină.**



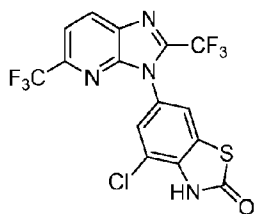
- 20 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 134, utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 7-bromo-1H-indazol-5-amină, și substituind acid 2,2-difluoroacetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7BrF_5N_5$, 431,0; m/z găsită, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,94 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 51,5$ Hz, 1H).

- 25 **Exemplul 281: 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**



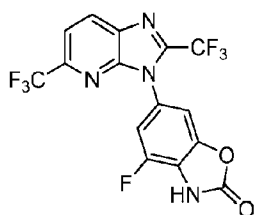
- 30 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 6-amino-4-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_6N_4OS$, 418,0; m/z găsită, 419,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,95-9,86 (s, 1H), 8,47-8,40 (dd, $J = 8,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,87-7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42-7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 2,10-2,00 (s, 3H).

- 35 **Exemplul 282: 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.**



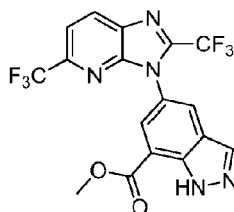
Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 6-amino-4-clorobenzo[d]tiazol-2(3H)-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_5ClF_6N_4OS$, 438,0; m/z găsită, 439,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,73-12,56 (s, 1H), 8,80-8,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09-8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01-7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91-7,78 (m, 1H).

Exemplul 283: 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-fluoro-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



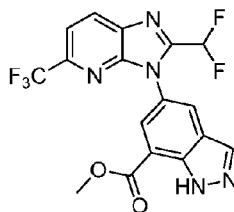
Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 6-amino-4-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_5F_7N_4O_2$, 406,0; m/z găsită, 407,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,86-12,61 (s, 1H), 8,78-8,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12-7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77-7,55 (m, 2H).

Exemplul 284: 5-[2,5-bis(Trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil.

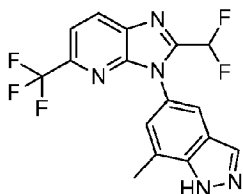


Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-indazol-7-carboxilat de metil. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_9F_6N_5O_2$, 429,1; m/z găsită, 430,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,79-13,62 (s, 1H), 8,81-8,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,57-8,40 (m, 2H), 8,40-8,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,10-7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,11-3,86 (s, 3H).

Exemplul 285: 5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil.

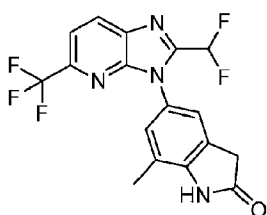


Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-indazol-7-carboxilat de metil, substituind acid 2,2-difluoroacetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{10}F_5N_5O_2$, 411,1; m/z găsită, 412,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN. (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80-13,56 (s, 1H), 8,75-8,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,52-8,36 (m, 2H), 8,36-8,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,07-7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52-7,09 (m, 1H), 4,13-3,84 (s, 3H).

Exemplul 286: 2-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

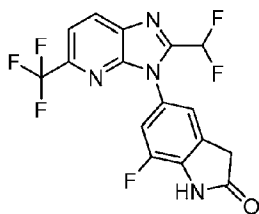
5 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 7-metil-1H-indazol-5-amină, și substituind acid 2,2-difluoroacetic in Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; m/z găsită, 368,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,39-7,15 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

10 **Exemplul 287: 5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă.**



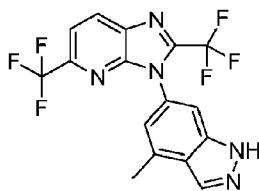
15 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-7-metilindolin-2-onă, și substituind acid 2,2-difluoroacetic in Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_5N_4O$, 382,1; m/z găsită, 383,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,01 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

20 **Exemplul 288: 5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă.**



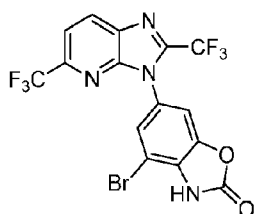
25 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-7-fluoroindolin-2-onă, și substituind acid 2,2-difluoroacetic in Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_8F_6N_4O$, 386,1; m/z găsită, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20-6,91 (m, 1H).

30 **Exemplul 289: 3-(4-Metil-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



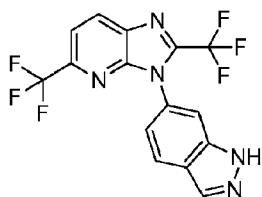
35 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 4-metil-1H-indazol-6-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; m/z găsită, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,70 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

Exemplul 290: 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-onă.



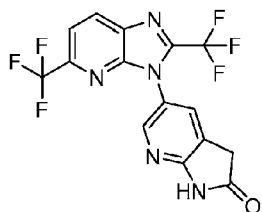
5 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 6-amino-4-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $G_{15}H_{15}BrF_6N_4O_2$, 466,0; m/z găsită, 467,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,61-12,46 (s, 1H), 8,77-8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11-7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,68 (dd, J = 27,7, 1,8 Hz, 2H).

10 **Exemplul 291: 3-(1H-Indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



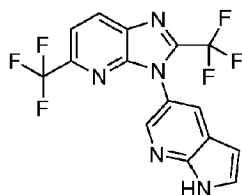
15 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 1H-indazol-6-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7F_6N_5$, 371,1; m/z găsită, 372,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H).

Exemplul 292: 5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă.



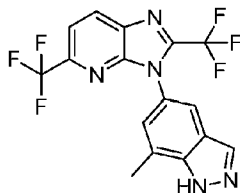
20 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-pirol[2,3-b]piridin-2(3H)-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7F_6N_5O$, 387,1; m/z găsită, 388,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H).

25 **Exemplul 293: 3-(1H-Pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



30 Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7F_6N_5$, 371,1; m/z găsită, 372,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

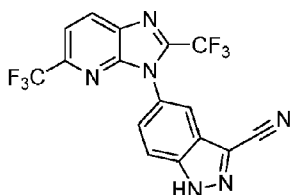
35 **Exemplul 294: 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 7-metil-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_9F_6N_5$, 385,1; m/z găsită, 386,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,98 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Exemplul 295: 5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carbonitril.

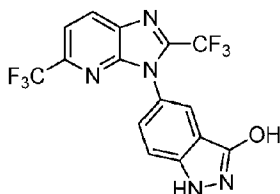
10



Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-indazol-3-carbonitril. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_6F_6N_6$, 396,1; m/z găsită, 397,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14,95-14,71 (s, 1H), 8,89-8,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,47-8,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,13-7,95 (m, 2H), 7,92-7,71 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H).

Exemplul 296: 5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-ol.

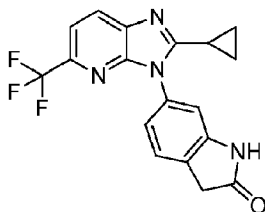
20



Compusul din titlu a fost preparat analog cu Exemplul 134 utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-indazol-3-ol, și substituind acid 2,2-difluoroacetic in Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_8F_5N_5O$, 369,1; m/z găsită, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,92-10,71 (s, 1H), 8,67-8,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00-7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91-7,83 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 12,16-11,94 (m, 1H), 7,39-7,14 (m, 1H).

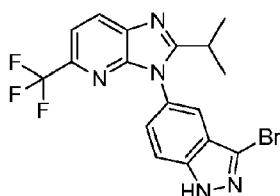
Exemplul 297: 6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

30



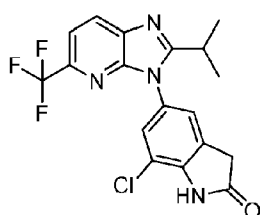
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 6-aminoindolin-2-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_3N_4O$, 358,1; m/z găsită, 359,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,63 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,62 (s, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,08-1,84 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H).

Exemplul 298: 3-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



5 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B utilizand 3-bromo-1H-indazol-5-amină și 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}BrF_3N_5$, 423,0; m/z găsită, 424,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,82 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,7$, 2,0 Hz, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

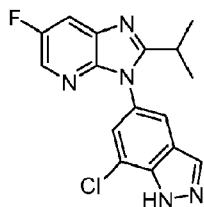
10 **Exemplul 299: 7-Cloro-5-[2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.**



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}ClF_3N_4O$, 394,1; m/z găsită, 395,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20-8,14 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

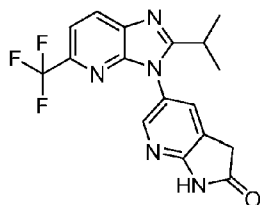
Exemplul 300: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-izopropil-imidazo[4,5-b] piridină.

20



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{13}ClF_3N_5$, 329,1; m/z găsită, 330,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (dd, $J = 2,6,1,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,27-2,90 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

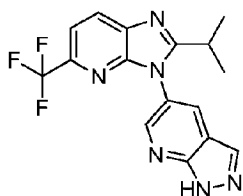
Exemplul 301: 5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă.



30

Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B utilizand 2-cloro-3-nitro-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2(3H)-onă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5O$, 361,1; m/z găsită, 362,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26-8,19 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

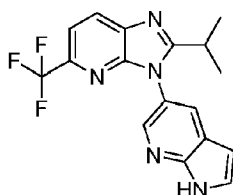
35 **Exemplul 302: 2-Izopropil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



5 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{13}F_3N_6$, 346,1; m/z găsită, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

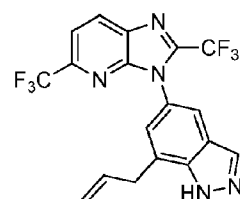
Exemplul 303: 2-Izopropil-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

10



15 Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z găsită, 346,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

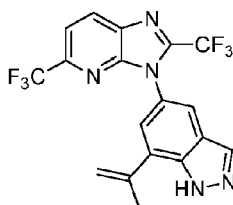
Exemplul 304: 3-(7-Alil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



20

25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 189. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{11}F_6N_5$, 411,1; m/z găsită, 412,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 - 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 - 8,04 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 6,17 - 6,00 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (dt, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,18 - 5,02 (dt, $J = 5,9, 1,5$ Hz, 2H).

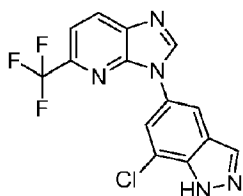
Exemplul 305: 3-(7-(Prop-1-en-2-il)-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



30

35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 189. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{11}F_6N_5$, 411,1; m/z găsită, 412,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 5,65 - 5,54 (m, 2H), 2,34 - 2,20 (s, 3H).

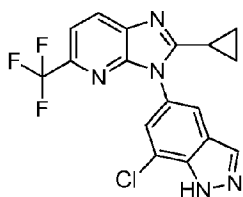
Exemplul 306: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 194. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_7ClF_3N_5$, 337,0; m/z găsită, 338,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

Exemplul 307: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(trifluorometil) imidazo[4,5-b]piridină.

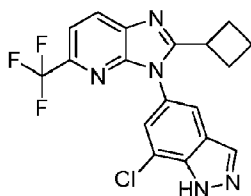
10



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 197. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}ClF_3N_5$, 377,1; m/z găsită, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,13-1,04 (m, 2H).

Exemplul 308: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil) imidazo[4,5-b]piridină.

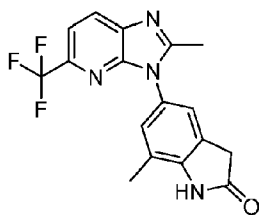
20



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 197. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}ClF_3N_5$, 391,1; m/z găsită, 392,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H).

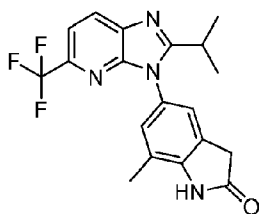
Exemplul 309: 7-Metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

30



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_3N_4O$, 346,1; m/z găsită, 347,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

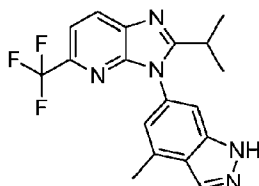
Exemplul 310: 5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_4O$, 374,1; m/z găsită, 375,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Exemplul 311: 2-Izopropil-3-(4-metil-1H-indazol-6-il)-5-(trifluorometil)imidazo [4,5-b] piridină.

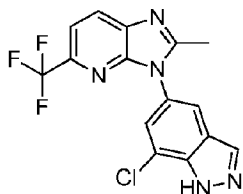
10



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}F_3N_5$, 359,1; m/z găsită, 360,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

15

Exemplul 312: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

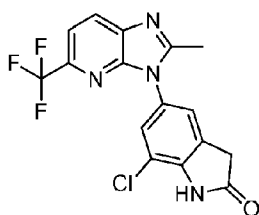


20

Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,0; m/z găsită, 352,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Exemplul 313: 7-Cloro-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.

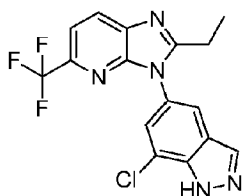
25



30

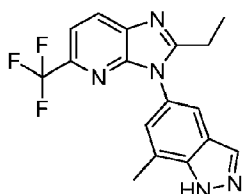
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{10}ClF_3N_4O$, 366,0; m/z găsită, 367,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Exemplul 314: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b] piridină.



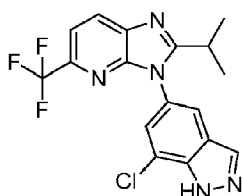
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}ClF_3N_5$, 365,1; m/z găsită, 366,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,98-2,89 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 3H).

Exemplul 315: 2-Etil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



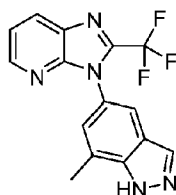
10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 198 din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z găsită, 346,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,39-1,33 (m, 3H).

15 **Exemplul 316: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



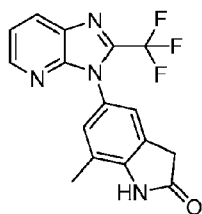
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1; m/z găsită, 380,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

25 **Exemplul 317: 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.**



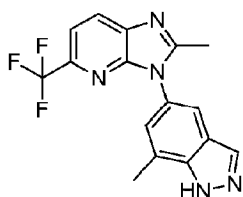
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 199. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_{10}F_3N_5$, 317,1; m/z găsită, 318,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52-8,46 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,66 (s, 3H).

Exemplul 318: 7-Metil-5-[2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă.



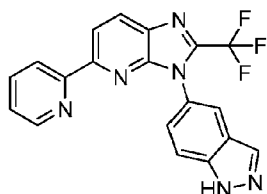
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 199. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z găsită, 333,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51-8,47 (m, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

Exemplul 319: 2-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



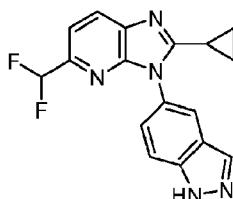
Compusul din titlu a fost făcut într-un mod analog cu Exemplul 198. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{12}F_3N_5$, 331,1; m/z găsită, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Exemplul 320: 3-(1H-Indazol-5-il)-5-(2-piridil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b] piridină.



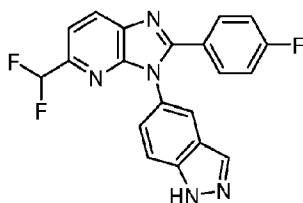
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 208, utilizând bromură de piridin-2-ilzinc(II) în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}F_3N_6$, 380,1; m/z găsită, 380,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,60 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H).

Exemplul 321: 2-Ciclopropil-5-(difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b] piridină.



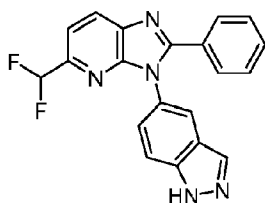
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 210. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_2N_5$, 325,1; m/z găsită, 326,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24-8,13 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 55,4$ Hz, 1H), 2,00-1,76 (m, 1H), 1,39 (dd, $J = 4,5, 2,6$ Hz, 2H), 1,13 (dd, $J = 8,2, 2,9$ Hz, 2H).

Exemplul 322: 5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b] piridină.



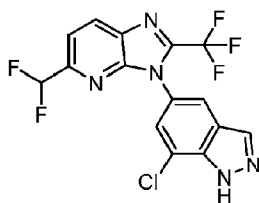
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 210. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}F_3N_5$, 379,1; m/z găsită, 380,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,56 (dt, $J = 8,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,9, 8,4$ Hz, 2H), 6,67 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H).

Exemplul 323: 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină.



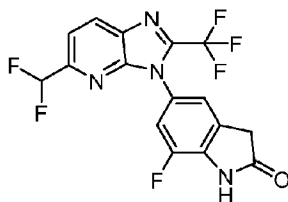
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 210. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}F_2N_5$, 361,1; m/z găsită, 362,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,14 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 6,66 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H).

Exemplul 324: 3-(7-Chloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



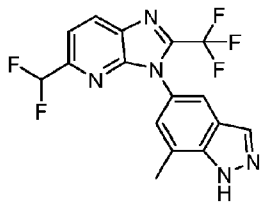
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 212. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_7ClF_5N_5$, 387,0; m/z găsită, 388,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,85 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H).

Exemplul 325: 5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoroindolin-2-onă.



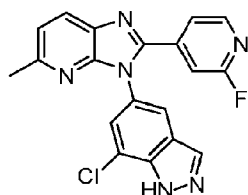
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 212. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_8F_6N_4O$, 386,1; m/z găsită, 387,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,64 (t, $J = 55,2$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 1,0$ Hz, 2H).

Exemplul 326: 5-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



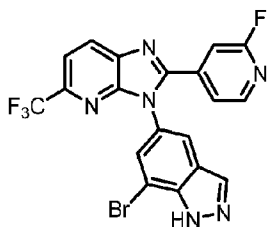
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 212. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{10}F_5N_5$, 367,1; m/z găsită, 368,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,63 (t, $J = 55,2$ Hz, 1H), 2,73 - 2,52 (m, 3H).

Exemplul 327: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină.



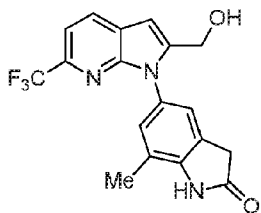
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 213. Compusul din titlu a fost obținut ca un solid alburiu (9 mg, 4,7%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}ClFN_6$, 378,1; m/z găsită, 379,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Exemplul 328: 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 217 utilizând N^2 -(7-bromo-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 54) în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_9BrF_4N_6$, 476,0; m/z găsită, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 11,77 (br s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (dt, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H).

Exemplul 329: 5-(2-Hidroxitimetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.



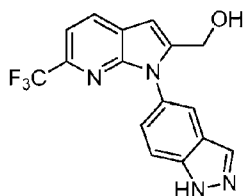
Etapa A. 7-Metil-5-((3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă. Într-un flacon pentru microunde din sticlă de 20-mL s-a adăugat 2-cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 23, 250 mg, 0,78 mmol), amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10, 127 mg, 0,782 mmol), pre-catalizator BrettPhos Pd de generația a treia (70,9 mg, 0,0782 mmol), Cs_2CO_3 (764 mg, 2,35

mmol), și 1,4-dioxan (4 mL). Suspensia rezultată a fost degazată prin barbotare cu azot gazos în timp ce s-a agitat 5 min. Flaconul a fost etanșat sub atmosferă de azot și încălzit la 110 °C timp de 4,5 ore. Amestecul de reacție a fost îndepărtat din baia de încălzire și răcit la 20 °C, și apoi masa de reacție a fost partiționată între EtOAc și clorură de amoniu apoasă saturată. Organicele au fost spălate cu saramură, uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0% până la 5%) a dat compusul din titlu (155 mg, 45%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,92 (ddd, *J* = 11,7, 8,7, 3,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,90 - 1,49 (m, 6H).

10 Etapă B: 7-Metil-5-(2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. Intr-o eprubetă de sticlă etanșată conținând o suspensie de 7-metil-5-((3-(3-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)indolin-2-onă (150 mg, 0,337 mmol) în THF anhidru (3,5 mL) s-a adăugat TBAF (1 M în THF, 0,67 mL, 0,67 mmol). Eprubeta a fost suflată scurt timp cu azot gazos și etanșată sub atmosferă de azot. 15 Eprubeta a fost agitată la 100 °C (s-a observat reflux) timp de 15 min. Soluția de reacție a fost partiționată între EtOAc (50 mL) și apă. Faza organică a fost spălată încă de două ori cu apă, apoi o dată cu saramură, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0% până la 5%) a dat compusul din titlu (45 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,1, 0,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,74 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,55 (ddd, *J* = 11,1, 9,3, 3,2 Hz, 1H), 3,40 (dt, *J* = 10,1, 3,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,83 - 1,36 (m, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -67,23 (s).

Etapă C. 5-(2-(Hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă. La o suspensie de 7-metil-5-(2-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (45 mg, 0,10 mmol) în MeOH (0,5 mL) s-a adăugat acid clorhidric concentrat (12 μL, 0,11 mmol). Masa de reacție a fost etanșată sub atmosferă ambiantă și agitată la 20 °C timp de 90 min. Amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc (20 mL) și NaHCO₃ aq. sat. (5 mL), și stratul apos a fost extras cu EtOAc (5 mL total). Organicele combinate au fost uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu (39 mg, 100%) ca un pulbere solidă albicioasă. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₄F₃N₃O₂, 361,1; m/z găsită, 362,1 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -67,28 (s). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Exemplul 330: (1-(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-2-il)metanol.



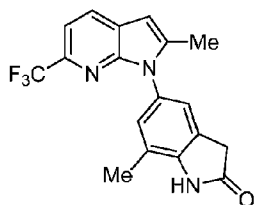
Etapă A: N-(3-(3-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină. La o soluție de 2-cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 23, 1,66 g, 2,59 mmol) în toluen anhidru (55 mL) s-a adăugat Pd₂(dba)₃ (474 mg, 0,518 mmol), XantPhos (600 mg, 1,04 mmol) și Cs₂CO₃ (4,73 g, 14,5 mmol) sub N₂. După 10 min s-a adăugat 2-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină (Intermediar 9,137 g, 5,19 mmol) și amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 10 min. Apoi, amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 3 ore. S-au adăugat EtOAc și apă. Faza organică a fost separată și uscată (MgSO₄), filtrată și concentrată. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/heptan 0:100 până la 5:95) a dat compusul din titlu (942 mg, 33%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₃F₃N₄O₃Si 546,2; m/z găsită 547,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 2H), 1,59 - 1,42 (m, 4H), 0,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapă B. (1-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-2-il)metanol. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 329, Etapele B și C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz,

1H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,38 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H).

Exemplul 331: 7-Metil-5-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.

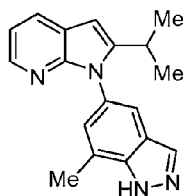
5



10 Etapa A: 5-(2-(Clorometil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă. Intr-un flacon de sticlă s-a adăugat 5-(2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă (Exemplul 329, 52 mg, 0,14 mmol), DCM (1,4 mL), *N,N*-diizopropiletilamină (50 μ L, 0,29 mmol), și clorură de metansulfonil (33 mg, 0,29 mmol). Masa de reacție a fost etanșată sub atmosferă ambiantă și agitată la 20 °C. După 60 min s-a adăugat suplimentar clorură de metansulfonil (16 mg, 0,14 mmol). După agitare la 20 °C timp de încă 60 min, masa de reacție a fost diluată cu DCM (25 mL). Faza organică a fost spălată o dată cu NaHCO₃ aq. sat. (1 mL). Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată și concentrată pentru a furniza compusul din titlu (85 mg) ca solid pulbere maro. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₃ClF₃N₃O, 379,1; m/z găsită, 380,1 [M+H]⁺.

15 Etapa B: 7-Metil-5-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. Intr-un balon cu fund rotund conținând 5-(2-(clorometil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă (85 mg, 0,22 mmol) sub atmosferă de azot s-a adăugat Pd/C 10% (24 mg, 0,022 mmol), apoi MeOH (4,5 mL). Balonul a fost agitat sub atmosferă de hidrogen la 20 °C timp de 16 h. După terminare, vasul de reacție a fost purjat cu azot, și suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545 pentru a îndepărta insolubilele, și spălată cu metanol (50 mL total). Filtratele rezultate a fost concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0 până la 5%) a dat compusul din titlu (36 mg, 47%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₄F₃N₃O, 345,1; m/z găsită, 346,2 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -67,11 (s). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

30 **Exemplul 332: 5-(2-Izopropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-1H-indazol.**

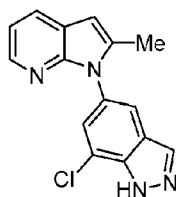


35 Etapa A: 7-Metil-N-(3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-1H-indazol-5-amină. Intr-o eprubetă de sticlă etanșată s-a adăugat 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 35, 220 mg, 1,23 mmol), 7-metil-1H-indazol-5-amină (180 mg, 1,23 mmol), pre-catalizator BrettPhos Pd de generația a treia (111 mg, 0,122 mmol), Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,67 mmol), și 1,4-dioxan (6 mL). Suspensia rezultată a fost degazată prin barbotare cu azot gazos în timp ce s-a agitat 6 min. Eprubeta a fost etanșată sub atmosferă de azot și încălzită la 120 °C într-o baie cu ulei timp de 48 h. Eprubeta a fost răcită la 20 °C, și s-a adăugat suplimentar pre-catalizator BrettPhos Pd de generația a treia (111 mg, 0,122 mmol). Suspensia rezultată a fost din nou degazată prin barbotare cu azot gazos în timp ce s-a agitat 6 min înainte de a resigila și încălzi la 120 °C timp de încă 48 h. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 20 °C și partiționat între EtOAc (150 mL) și clorură de amoniu apoasă (50 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu EtOAc (50 mL). Organicile combinate au fost uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0% până la 5%) a dat compusul din titlu (132 mg, 37%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₈N₄, 290,2; m/z găsită, 291,1 [M+H]⁺.

45 Etapa B: 5-(2-Izopropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-1H-indazol. Intr-un flacon s-a adăugat în ordine 7-metil-N-(3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)-1H-indazol-5-amină (235 mg,

0,809 mmol), clorură de aur(III) (24 mg, 0,081 mmol), și EtOH (16 mL). Flaconul a fost etanșat sub atmosferă ambiantă și agitat la 80 °C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-o membrană de Teflon de 0,45 μm și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0 până la 10%) a dat compusul din titlu, care a fost purificat suplimentar prin HPLC preparativă cu fază inversă (95:5 până la 5:95 apă:acetonitril cu modificator hidroxid de amoniu apos 20 mM) pentru a furniza compusul din titlu (21 mg, 8%) ca un solid alburu. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₈N₄, 290,2; m/z găsită, 291,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,64 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

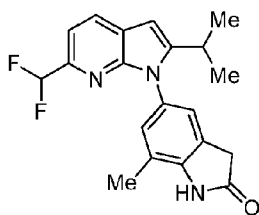
Exemplul 333: 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il-2-metil-pirol[2,3-b]piridină.



Etapă A. 7-Cloro-5-(2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol. Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Exemplul 332, urmând Etapele A și B. În Etapa A, utilizând 7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină (Intermediar 19) și 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)piridină (Intermediar 27). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₂₅ClN₄OSi, 412,1; m/z găsită, 413,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,99 - 0,94 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Etapă B. 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-pirol[2,3-b]piridină. Într-o eprubetă etanșată conținând o suspensie de 7-cloro-5-(2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol (70 mg, 0,17 mmol) în THF anhidru (1,4 mL) s-a adăugat TBAF (1 M în 1HF, 0,34 mL, 0,34 mmol). Eprubeta a fost suflată scurt timp cu azot gazos, etanșată și agitată la 100 °C (s-a observat reflux) timp de 16 h. Soluția de reacție a fost partiționată între EtOAc (50 mL) și NaHCO₃ aq. sat. Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată în vid. Reziduul a fost triturat cu dietil eter pentru a da compusul din titlu (7,1 mg, 15%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₁₁ClN₄, 282,1; m/z găsită, 283,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12,36 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

Exemplul 334: 5-[6-(Difluorometil)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă.

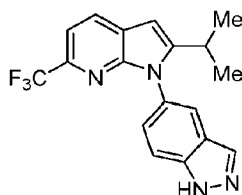


Etapă A: 5-((6-(Difluorometil)-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)amino)-7-metilindolin-2-onă. Într-o eprubetă etanșată s-a adăugat în ordine 2-cloro-6-(difluorometil)-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 29,91 mg, 0,396 mmol), 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10, 64 mg, 0,396 mmol), pre-catalizator BrettPhos Pd din generația a treia (36 mg, 0,0396 mmol), Cs₂CO₃ (387 mg, 1,19 mmol), 1,4-dioxan (4,1 mL). Suspensia rezultată a fost degazată prin barbotare cu azot gazos în timp ce s-a agitat 4 min. Eprubeta a fost etanșată sub atmosferă de azot și încălzită la 110 °C într-o baie cu ulei timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost răcit la 20 °C, și partiționat între EtOAc (20 mL) și clorură de amoniu apoasă (20 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (4 X 80 mL). Organicele combinate au fost uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate.

Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0% până la 5%) a dat compusul din titlu (40 mg, 28%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₉F₂N₃O, 355,2; m/z găsită, 356,1 [M+H]⁺.

5 Etapa B: 5-[6-(Difluorometil)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă. Într-o eprubetă de sticlă etanșată conținând o suspensie de 5-((6-(difluorometil)-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il)amino)-7-metilindolin-2-onă (50 mg, 0,14 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (2,5 mL) s-a adăugat TBAF (1 M în THF, 0,28 mL, 0,28 mmol). Eprubeta a fost suflată scurt timp cu azot gazos, etanșată și agitată la 100 °C (s-a observat reflux) timp de 30 min. Soluția de reacție a fost partiționată între EtOAc (40 mL) și clorură de amoniu apoasă saturată (10 mL). Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, metanol în DCM 0% până la 10%) a dat compusul din titlu (15,5 mg, 29%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₉F₂N₃O, 355,1; m/z găsită, 356,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,07 - 2,93 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -112,87 (d, J = 55,7 Hz).

15 **Exemplul 335: 1-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b] piridină.**

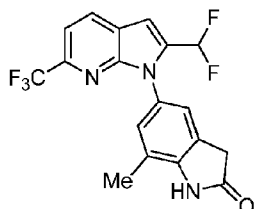


20 Etapa A: N-(3-(3-Metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină. Tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (214 mg, 0,234 mmol), XantPhos (270 mg, 0,468 mmol) și Cs₂CO₃ (2,13 g, 6,546 mmol) s-au adăugat la o soluție de 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32, 597 mg, 1,205 mmol) în toluen anhidru (25 mL), în timpul barbotării cu azot. După 10 min s-a adăugat 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-amină (Intermediar 9,615 mg, 2,338 mmol) și amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 10 min. Apoi, amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 3 ore. S-au adăugat EtOAc și apă. Faza organică a fost separată, uscată (MgSO₄), filtrată și concentrată sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂; EtOAc/heptan 0:100 până la 5:95) a dat compusul din titlu (597 mg, 52%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₂₉F₃N₄O₂Si, 474,2; m/z găsită, 474,9 [M+H]⁺.

25 Etapa B: 1-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină. Într-o eprubetă etanșată, din sticlă, conținând o suspensie de N-(3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-amină (597 mg, 0,629 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (10,3 mL) s-a adăugat TBAF (1 M în THF, 2,5 mL, 2,5 mmol). Eprubeta a fost etanșată sub atmosferă de azot și agitată la 110 °C peste noapte. Soluția de reacție a fost partiționată între EtOAc și NaHCO₃ aq. sat. Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/hexani 0% până la 35%) a dat compusul din titlu (79 mg, 36%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₅F₃N₄, 344,1; m/z găsită, 345,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,38 (s, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,97 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

40 **Exemplul 336: 5-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă.**

45

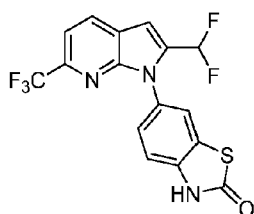


Etapa A: 1-(7-Metil-2-oxoindolin-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă. Într-un balon cu fund rotund conținând 5-(2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]

b]piridin-1-il]-7-metilindolin-2-onă (Exemplul 329, 310 mg, 0,858 mmol) s-a adăugat Dess-Martin periodinan (728 mg, 1,72 mmol) urmată de DCM (6 mL). Balonul a fost etanșat sub atmosferă ambiantă și agitat rapid la 20 °C timp de 60 min. Masa de reacție a fost stinsă prin adăugare NaHCO₃ aq. sat. (25 mL) și tiosulfat de sodiu apos 10% (25 mL). Amestecul bifazic a fost agitat energic timp de 2 ore, fazele separate, și faza apoasă extrasă încă o dată cu DCM. Fazele organice combinate au fost spălate o dată cu NaHCO₃ aq. sat, uscat (MgSO₄), filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu (295 mg, 96%), ca solid maro deschis, care a fost preluat în continuare pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₂F₃N₃O₂, 359,1; m/z găsită, 360,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -64,88 (s).

Etapă B: 5-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă. Intr-un balon conținând 1-(7-metil-2-oxoindolin-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă (60 mg, 0,17 mmol) sub atmosferă de azot s-a adăugat DCM anhidru (3 mL), și amestecul de reacție a fost degazat. Balonul a fost răcit la 0 °C și s-a adăugat încet în picătură DAST (0,11 mL, 0,84 mmol) în peste 30 secunde. După 1 min, balonul a fost îndepărtat din baia de răcire și lăsat să se încălzească la 20 °C sub atmosferă de azot. După 2 ore, balonul a fost încălzit la 30 °C într-o baie de apă timp de încă 3 ore. Masa de reacție a fost stinsă prin turnare pe gheață (20 mL) și extrasă în DCM (10 mL total). Organicile combinate au fost uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate. Purificarea (FCC, SiO₂, 0 până la 5% MeOH în DCM), a dat compusul din titlu care a fost purificat suplimentar (TLC preparativă pe silicagel, două plăci 20 cm x 20 cm, grosime 0,5 mm, DCM/MeOH 95:5) pentru a da compusul din titlu (11 mg, 17%) ca solid de culoarea bronzului deschis MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₂F₃N₃O, 381,1; m/z găsită, 382,0 [M+H]⁺. ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -67,66 (s), -114,82 (d, J = 52,7 Hz). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 6,87 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

Exemplul 337: 6-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.



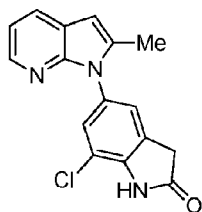
Etapă A: 6-((3-(3-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-3-((2-trimetilsilil)etoxi)metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă. La o soluție de 2-cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 23, 595 mg, 1,75 mmol) în toluen anhidru (19 mL) s-a adăugat Pd(dba)₃ (160 mg, 0,175 mmol), XantPhos (203 mg, 0,350 mmol) și Cs₂CO₃ (1,60 g, 4,90 mmol) sub azot. După 10 min, 6-amino-3-((2-trimetilsilil)etoxi)metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă (Intermediar 16, 519 mg, 1,75 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 10 min. Apoi, amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 3h. După terminare, la amestecul de reacție au fost adăugate EtOAc și apă. Faza organică a fost separată, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată. Purificarea (FCC, SiO₂; EtOAc/heptan 0:100 până la 5:95) a dat compusul din titlu (971 mg, 71%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₂F₃N₃O₄SSi 579,2, m/z găsită 580,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 4H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 4H), 0,97 - 0,89 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

Etapă B: 6-(2-(Hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 63, Etape B și C. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₀F₃N₃O₂S 365,0, m/z găsită 365,9 [M+H]⁺.

Etapă C: 1-(2-Oxo-2,3-dihidrobzeno[d]tiazol-6-il)-6-(trifluorometil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 336, Etapa A MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₈F₃N₃O₂S, 363,0; m/z găsită, 363,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,32 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

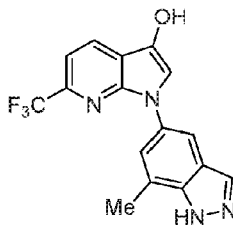
Etapă D: 6-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă. La o soluție de 1-(2-oxo-2,3-dihidrobencod[tiazol-6-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă (65 mg, 0,14 mmol) în DCM anhidru (1,4 mL) la 0 °C s-a adăugat Deoxo-Fluor® (soluție 50% în toluen, 0,16 mL, 0,35 mmol). După 1 min, baia rece a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la 40 °C timp de 2 ore. Temperatura reacției a fost apoi ridicată până la 40 °C, și Deoxo-Fluor® suplimentar (soluție 50% în toluen, 0,16 mL, 0,35 mmol) s-a adăugat în șarje la fiecare 12 până la 16 ore până când toată materia primă a fost consumată. Amestecul a fost diluat cu NaHCO₃ aq. sat. și extras cu DCM. Stratul organic a fost spălat cu apă, uscat (MgSO₄), filtrat, și concentrat în vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/heptani 0:100 până la 70:30,) a dat compusul din titlu (16 mg, 28%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₈F₅N₃OS, 385,0; m/z găsită, 385,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (t, J = 53,6 Hz, 1H).

Exemplul 338: 7-Cloro-5-(2-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332, Etapa A, utilizând 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)piridină (Intermediar 27) și 5-amino-7-cloroindolin-2-onă (Intermediar 18). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₂ClN₃O, 297,1; m/z găsită, 298,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (dd, J = 3,9,2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

Exemplul 339: 1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-3-ol.



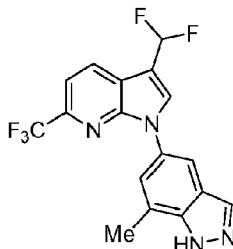
Etapă A: 1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbaldehidă. 1-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbaldehidă (Intermediar 64, 124 mg, 0,261 mmol) a fost dizolvată în DCM (2 mL) și TFA (1 mL), și soluția rezultată a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc:Hex 0:100 până la 100:0) a dat compusul din titlu ca un solid alburiu (61 mg, 68%). MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₁F₃N₄O, 344,1; m/z găsită, 345,1 [M+H]⁺.

Etapă B: Formiat de 1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il. La o soluție de 1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbaldehidă (68 mg, 0,20 mmol) în DCM (4 mL) s-a adăugat într-o porție mCPBA (85 mg, 0,49 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. S-a adăugat o porție suplimentară de mCPBA (85 mg, 0,49 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore. Apoi masa de reacție a fost diluată cu Na₂SO₃ 10% (5 mL) și extrasă cu EtOAc (5 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid pentru a da compusul din titlu (49 mg, 68%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₁F₃N₄O₂, 360,1; m/z găsită, 361,1 [M+H]⁺.

Etapă C: 1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-3-ol. La o soluție de formiat de 1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-il (40 mg, 0,11 mmol) în MeOH (1 mL) s-a adăugat Na₂CO₃ (12 mg, 0,11 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 minute. Amestecul a fost stins cu acid citric 2% (5 mL) și extras cu EtOAc (5 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na₂SO₄) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc:DCM

0:100 până la 50:50) a dat compusul din titlu (18,5 mg, 28%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z găsită, 333,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,13-7,95 (m, 1,5H), 7,95-7,75 (m, 1,5H), 7,61 (t, $J = 1,6$ Hz, 0,5H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 2,64 (s, 3H).

5 **Exemplul 340: 3-(Difluorometil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.**

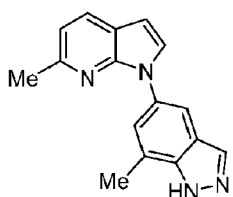


10

Etapă A: 5-(3-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol. La o soluție de 1-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-carbaldehidă (Intermediar 64, 50 mg, 0,10 mmol) în DCM anhidru (20 mL) s-a adăugat DAST (105 μ L, 0,78 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 50 °C timp de 2 ore urmat de agitare la temperatura ambiantă timp de 16 h. Amestecul a fost răcit la 0 °C și stins încet cu $NaHCO_3$ aq. sat. (5 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu DCM (3 x 5 mL), uscat (Na_2SO_4), filtrat, și concentrat sub presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:Hex 0:100 până la 25:75,) a dat compusul din titlu (31 mg, 59%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{25}F_5N_4OSi$, 496,2; m/z găsită, 497,1 $[M+H]^+$.

15
20 Etapă B: 3-(Difluorometil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină. O soluție de 5-(3-(difluorometil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (31mg, 0,062 mmol) în TBAF (1,0 M în THF, 0,25 mL) a fost agitată la 65 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu saramură (5 mL) și extras cu EtOAc (3 x 5 mL). Straturile organice au fost uscate (Na_2SO_4) și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/hexani 0:100 până la 50:50,) a dat compusul din titlu (7,5 mg, 33%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_5N_4$, 366,1; m/z găsită, 367,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 56,6, 55,4$ Hz, 1H), 2,87 - 2,37 (m, 3H).

25
30 **Exemplul 341: 6-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină.**

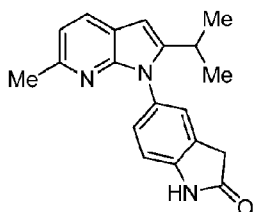


35 Etapă A: 7-Metil-5-(6-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol. Un amestec de 5-bromo-7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (Intermediar 13, 0,25 mL, 0,76 mmol), 6-metil-1H-pirol[2,3-b]piridină (100 mg, 0,76 mmol), $[Pd(II)(\pi\text{-cinamil})Cl]_2$ (24 mg, 0,045 mmol), BippyPhos (47 mg, 0,091 mmol), și *tert*-butoxid de sodiu (105 mg, 1,06 mmol) în 1,4-dioxan (5 mL) a fost încălzit într-un reactor cu microunde la 180 °C timp de 20 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu H_2O și extras cu EtOAc (5 mL x 3). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:Hex 0:100 până la 20:80) a dat compusul din titlu (251 mg, 85%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{28}N_4OSi$, 392,2; m/z găsită, 393,2 $[M+H]^+$.

40
45 Etapă B: 6-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină. O soluție de 7-metil-5-(6-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (250 mg, 0,637 mmol) în TFA (1 mL) și DCM (2 mL) a fost agitată timp de 3 ore. Volatilele au fost îndepărtate prin evaporare și reziduul a fost alcalinizat de către NH_3 2M în MeOH (2 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră și volatilele au fost îndepărtate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:Hex

0:100 până la 100:0) a dat compusul din titlu (39,5 mg, 24%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{14}N_4$, 262,1; m/z găsită, 263,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55 (t, $J = 0,8$ Hz, 3H).

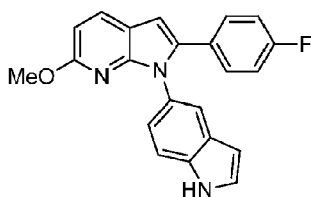
Exemplul 342: 5-(2-Izopropil-6-metil-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



Etapă A: 1-(1H-Indol-5-in-2-izopropil-6-metil-1H-pirololo[2,3-b]piridină. La o soluție de 2-bromo-6-metil-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 28, 630 mg, 2,65 mmol), 5-amino-1H-indolo-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11, 799 mg, 3,44 mmol), $[Pd(II)(\pi$ - cinamil)Cl] $_2$ (27 mg, 0,053 mmol), și *terț*-butoxid de potasiu (890 mg, 7,94 mmol) în toluen anhidru (31 mL) s-a adăugat DavePhos (26 mg, 0,066 mmol). Soluția a fost refluxată la 110 °C timp de 18 ore, apoi lăsată să se răcească la 20 °C. Masa de reacție a fost diluată cu EtOAc, filtrată printr-un strat de Celite® 545, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptani 0% până la 60%) a dat compusul din titlu (170 mg, 22%) ca ulei galben.

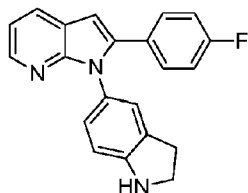
Etapă B: 5-(2-Izopropil-6-metil-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. La o soluție de 1-(1H-indol-5-il)-2-izopropil-6-metil-1H-pirololo[2,3-b]piridină (170 mg, 0,59 mmol) în apă deionizată (0,5 mL) și acid acetic glacial (5 mL) s-a adăugat tribromură de piridiniu (188 mg, 0,587 mmol). Soluția a fost agitată la 80 °C timp de 24 h, apoi lăsată să se răcească la 20 °C. Soluția a fost turnată în $NaHCO_3$ aq. sat. (50 mL) și extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu apă, saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptani 0 până la 80%) a dat compusul din titlu care a fost re-purificat (HPLC preparativă cu fază inversă, gradient de la 57% soluție NH_4CO_3H 10mM pH 9 în apă, CH_3CN 43% până la 40% soluție NH_4CO_3H 10mM pH 9 în apă, CH_3CN 60%) pentru a da compusul din titlu (16 mg, 9%) ca pulbere solidă albă MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{19}N_3O$, 305,2; m/z găsită, 306,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,58 (br. s, 1H), 7,79 (d, $J=7,80$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, $J=8,09, 2,02$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=7,80$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,89 (hept, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,34-2,45 (m, 3H), 1,15 (d, $J=6,94$ Hz, 6 H).

Exemplul 343: 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metoxi-pirololo[2,3-b]piridină.



La o soluție de 2-bromo-3-((4-fluorofenil)etil)-6-metoxipiridină (Intermediar 44, 531 mg, 0,867 mmol) în toluen anhidru (9 mL) s-a adăugat XPhos (83 mg, 0,17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (79 mg, 0,088 mmol), și *terț*-butoxid de potasiu (292 mg, 2,60 mmol). După 10 min. s-a adăugat 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11, 201 mg, 0,867 mmol). Soluția rezultată a fost refluxată la 100 °C timp de 3h, apoi lăsată să se răcească la 20 °C. Masa de reacție a fost partiționată între EtOAc și apă. Faza organică a fost separată, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid, deprotejarea nefiind necesară. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptani 0% până la 30%) a dat compusul din titlu (60 mg, 19%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{16}FN_3O$, 357,1; m/z găsită, 358 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,36 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

Exemplul 344: 2-(4-Fluorofenil)-1-indolin-5-il-pirololo[2,3-b]piridină.



5 Etapă A: 5-(2-(4-Fluorofenil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-1-carboxilat de *terț*-butil. La o soluție de 2-bromo-3-((4-fluorofenil)etiril)piridină (Intermediar 42, 340 mg, 1,23 mmol) în toluen anhidru (15 mL) s-a adăugat $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113 mg, 0,123 mmol), XPhos (117 mg, 0,246 mmol) și *terț*-butoxid de potasiu (414 mg, 3,69 mmol) sub N_2 . După 10 min s-a adăugat 5-aminoindolin-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 12, 519 mg, 1,75 mmol) și amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 10 min. Apoi, amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 3h. S-au adăugat EtOAc și apă.

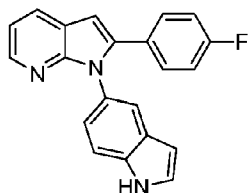
10 Faza organică a fost separată și uscată (MgSO_4), filtrată și concentrată. Purificarea (FCC, SiO_2 ; EtOAc/heptan 0:100 până la 30:70) a dat compusul din titlu (330 mg, 62%).

Etapă B: 2-(4-Fluorofenil)-1-indolin-5-il-piolo[2,3-b]piridină. La un balon încărcat cu 5-(2-(4-fluorofenil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-1-carboxilat de *terț*-butil (330 mg, 0,77 mmol) s-a adăugat HCl (soluție 4 M în 1,4-dioxan, 2 mL, 8 mmol). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 15 min. Masa de reacție a fost concentrată in vid, azeotropizand cu toluen de cateva ori. Reziduul a fost tratat cu o soluție apoasă de NaHCO_3 până la pH > 7, apoi extras cu DCM. Fazele organice au fost combinate, uscate (MgSO_4), filtrate și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptan 0% până la 10%) a dat compusul din titlu (157 mg, 63%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3$, 329,1; m/z găsită, 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,36 - 8,27 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).

20

Exemplul 345: 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)piolo[2,3-b]piridină.

25

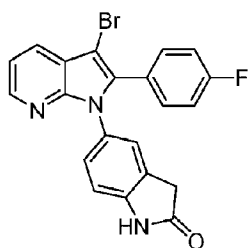


La o soluție de 2-(4-fluorofenil)-1-indolin-5-il-piolo[2,3-b]piridină (Exemplul 344, 150 mg, 0,46 mmol) in toluen (10 mL) s-a adăugat dioxid de mangan (79 mg, 0,91 mmol). Suspensia a fost agitată la 80 °C timp de 3 ore, apoi lăsată să se răcească la 20 °C. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545 și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc în DCM 0 până la 20%), a dat compusul din titlu care a fost triturat cu diizopropil eter pentru a da compusul din titlu (57 mg, 36%) ca solid maro MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3$, 327,1; m/z găsită, 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,27 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 4H), 7,21-7,05 (m, 3H), 6,91 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

30

35

Exemplul 346: 5-[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)piolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



40

Etapă A: 3,3-Dibromo-5-(3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1H-piolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. La o soluție de 2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)piolo[2,3-b]piridină (Exemplul 345, 157 mg, 0,480 mmol) în *t*-BuOH (14 mL) s-a adăugat în porții tribromură de piridiniu (512 mg, 1,44 mmol).

Soluția rezultată a fost agitată la 20 °C timp de 2,5 ore. Masa de reacție a fost concentrată in vid și reziduul diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Faza apoasă a fost din nou extrasă cu EtOAc, și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (MgSO₄), filtrate, și concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (278 mg, 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără

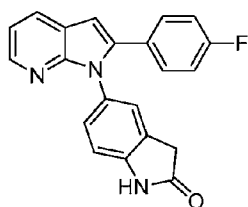
5

Etapa B: 5-[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă. La o soluție de 3,3-dibromo-5-(3-bromo-2-(4-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (278 mg, 0,48 mmol) în acid acetic glacial (5 mL) sub o atmosferă de azot s-a adăugat zinc pulbere (314 mg, 4,8 mmol). Suspensia rezultată a fost agitată la 20 °C timp de 30 min, apoi filtrată printr-un strat de Celite® 545 și concentrată in vid. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu NaHCO₃ aq. sat. Faza organică a fost separată, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂, EtOAc/heptani 0 până la 50%) a dat compusul din titlu (88 mg, 43%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₃BrFN₃O, 421,0; m/z găsită, 422 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H).

10

15

Exemplul 347: 5-[2-(4-Fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



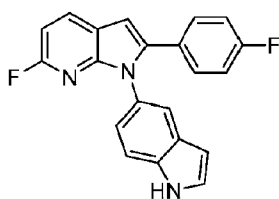
20

La o soluție de 5-[3-bromo-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă (Exemplul 346, 81 mg, 0,19 mmol) în MeOH (5 mL) și TEA (27 μL, 0,19 mmol) sub atmosferă de azot s-a adăugat Pd/C 10% (10 mg). Balonul a fost agitat sub atmosferă de hidrogen la 20 °C. După 16 ore, masa de reacție a fost purjată cu azot gazos. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545, și filtratele rezultate a fost concentrate. Reziduul a fost tratat cu NaHCO₃ aq. sat. și extras cu DCM. Faza organică a fost separată, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată in vid. Reziduul a fost recristalizat în acetonitril pentru a da compusul din titlu (26 mg, 39%) ca solid maro. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₄FN₃O, 343,1; m/z găsită, 344 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,12 (m, 4H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 3,53 (s, 2H).

25

30

Exemplul 348: 6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină.



35

Etapa A: N-(6-Fluoro-3-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-1H-indol-5-amină. La o soluție de 2-bromo-6-fluoro-3-((4-fluorofenil)etinil)piridină (Intermediar 45, 484 mg, 1,23 mmol) în toluen anhidru (51 mL) s-a adăugat Pd₂(dba)₃ (2,80 g, 4,76 mmol), XPhos (454 mg, 0,952 mmol) și Cs₂CO₃ (4,65 g, 14,3 mmol) sub azot gazos. După 10 min, s-a adăugat 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil (Intermediar 11, 1,11 g, 4,76 mmol) și amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 10 min. Apoi, amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 3h. După terminare, amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și s-au adăugat EtOAc și apă. Faza organică a fost separată, uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată, Purificarea (FCC, SiO₂; EtOAc/heptan 0:100 până la 10:90) a dat compusul din titlu (1,60 g, 75%).

40

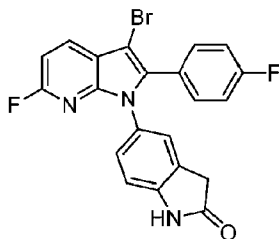
45

Etapa B: 6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină. Intr-o eprubetă etanșată conținând o suspensie de N-(6-fluoro-3-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-1H-indol-5-amină (1,60 g, 3,59 mmol) în THF anhidru (29 mL) s-a adăugat TBAF (1 M în THF, 7,2 mL, 7,2 mmol). Eprubeta a fost suflată scurt timp cu azot gazos și etanșată sub atmosferă de azot. Eprubeta a fost agitată la 110 °C timp de 90 min. Soluția de reacție a fost partiționată între EtOAc și NaHCO₃ aq. sat. Faza organică a fost uscată (MgSO₄), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO₂,

50

EtOAc/heptani 0% până la 20%) a dat compusul din titlu (344 mg, 28%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}F_2N_3$, 345,1; m/z găsită, 346 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,31 (s, 1H), 8,22 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,7, 5,6$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,97 - 6,86 (m, 3H), 6,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

5 **Exemplul 349: 5-[3-Bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.**



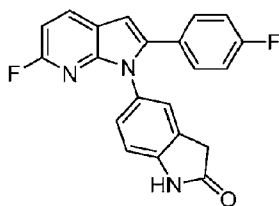
10 **Etapă A: 3,3-Dibromo-5-(3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.** La o soluție de 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină (Exemplul 348, 100 mg, 0,290 mmol) în *tert*-butanol (2,8 mL) s-a adăugat în porții tribromură de piridiniu (309 mg, 0,869 mmol). Soluția rezultată a fost agitată la 20 °C timp de 15 ore. Masa de reacție a fost concentrată in vid și reziduul diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Faza apoasă a fost extrasă din

15 nou cu EtOAc, și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate, și concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (173 mg, 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă B: 5-(3-Bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. La o soluție de 3,3-dibromo-5-(3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (173 mg, 0,48 mmol) în acid acetic glacial (3 mL) sub o atmosferă de azot s-a adăugat zinc pulbere (190 mg, 2,90 mmol). Suspensia rezultată a fost agitată la 20 °C timp de 60 min, apoi filtrată printr-un strat de Celite® 545 și concentrată in vid. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu $NaHCO_3$ aq. sat. Faza organică a fost separată, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptani 0 până la 50%) a dat compusul din titlu (53 mg, 42%)

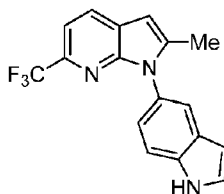
25 ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{12}BrF_2N_3O$, 439,0; m/z găsită, 440,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,17 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H).

30 **Exemplul 350: 5-[6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]pidin-1-il]indolin-2-onă.**



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 347, utilizând 5-(3-bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (Exemplul 349). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}F_2N_3O$, 361,1; m/z găsită, 362 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,22 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,53 (s, 2H).

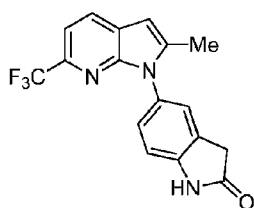
40 **Exemplul 351: 1-(1H-Indol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.**



Etapă A: 1-(1H-Indol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-2-il)metanol. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337, Etapele A-B, pornind de la 2-cloro-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 23) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_3N_3O$ 331,1; m/z găsită 331,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 4H), 7,10 (dd, $J = 8,5,1,8$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,36 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H).

Etapă B: 1-(1H-Indol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolol[2,3-b]piridină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 331, Etapele A-B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_3N_3$, 315,1; m/z găsită, 316,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 4H), 7,06 (dd, $J = 8,5,1,8$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Exemplul 352: 5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirolol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.

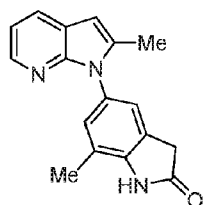


Etapă A: 3,3-Dibromo-5-(3-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. La o soluție de 1-(1H-indol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolol[2,3-b]piridină (Exemplul 351, 120 mg, 0,320 mmol) în *t*-butanol (10 mL) s-a adăugat în porții tribromură de piridiniu (341 mg, 0,959 mmol). Soluția rezultată a fost agitată la 20 °C timp de 2,5 ore. Masa de reacție a fost concentrată in vid și reziduul diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Faza apoasă a fost extrasă din nou cu EtOAc, și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate, și concentrate in vid pentru a da compusul din titlu (182 mg, 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă B: 5-(3-Bromo-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă. La o soluție de 3,3-dibromo-5-(3-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (181 mg, 0,319 mmol) în acid acetic glacial (3,3 mL) sub o atmosferă de azot s-a adăugat zinc pulbere (208 mg, 3,19 mmol). Suspensia rezultată a fost agitată la 20 °C timp de 30 min, apoi filtrată printr-un strat de Celite® 545 și concentrată in vid. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu sat. aq. $NaHCO_3$. Faza organică a fost separată, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptani 0 până la 40%) a dat compusul din titlu (27 mg, 21%) ca solid alb.

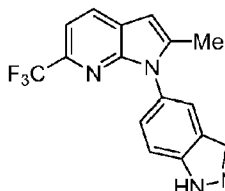
Etapă C: 5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirolol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă. Într-un balon cu fund rotund conținând o soluție de 5-(3-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă (27 mg, 0,066 mmol) în metanol (1,7 mL) și TEA (9,2 μ L, 0,066 mmol) sub atmosferă de azot s-a adăugat Pd/C 10% (3,5 mg). Balonul a fost agitat sub atmosferă de hidrogen la 20 °C. După 16 ore, masa de reacție a fost purjată cu azot gazos. Suspensia a fost filtrată printr-un strat de Celite® 545, și filtratele rezultate a fost concentrate. Reziduul a fost tratat cu $NaHCO_3$ aq. sat. și extras cu DCM. Faza organică a fost separată, uscată ($MgSO_4$), filtrată, și concentrată in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc/heptani 0 până la 70%) a dat compusul din titlu (11,5 mg, 52%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{12}F_3N_3O$, 331,1; m/z găsită, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplul 353: 7-Metil-5-(2-metil-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



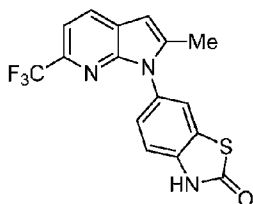
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 331, pornind de la 5-(2-(hidroximetil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 63). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{15}N_3O$, 277,1; m/z găsită, 278,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Exemplul 354: 5-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1H-indazol.



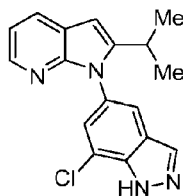
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 331, utilizând (1-(1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-il)metanol (Exemplul 330). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Exemplul 355: 6-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il) benzo[d]tiazol-2(3H)-onă.



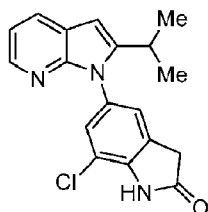
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 331, utilizând 6-(2-(hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă (Exemplul 337, produs din Etapa B). ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,16 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Exemplul 356: 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridină.



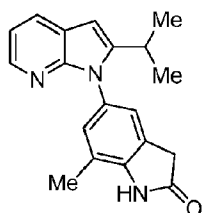
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332. În Etapa A, utilizând 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 35) și 7-cloro-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{15}ClN_4$, 310,1; m/z găsită, 311,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,06-2,96 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 357: 7-Cloro-5-(2-izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



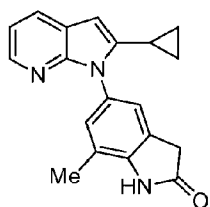
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 35) și 5-amino-7-cloroindolin-2-onă (Intermediar 18). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}ClN_3O$, 325,1; m/z găsită, 326,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (dd, $J = 4,8,1,5$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,8,1,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 7,8,4,8$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,04 - 2,94 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 358: 5-(2-Izopropilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă.



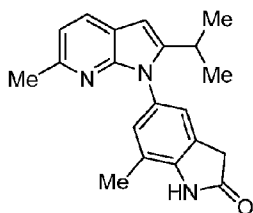
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 35) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{19}N_3O$, 305,2; m/z găsită, 306,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (dd, $J = 4,9,1,5$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,8,1,5$ Hz, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,06 - 2,93 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 359: 5-(2-Ciclopropilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă.



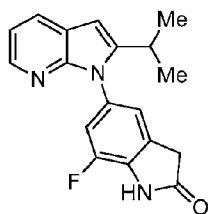
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(ciclopropiletinil)piridină (Intermediar 36) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}N_3O$, 303,1; m/z găsită, 304,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,03 - 7,99 (dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (dd, $J = 7,8,4,8$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 1,0$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 0,93 - 0,87 (ddd, $J = 8,3, 6,5, 4,1$ Hz, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).

Exemplul 360: 5-(2-Izopropil-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă.



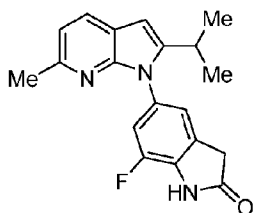
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332, în Etapa A utilizând 2-bromo-6-metil-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 28) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{21}N_3O$, 319,2; m/z găsită, 320,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,99 - 2,85 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 361: 7-Fluoro-5-(2-izopropilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



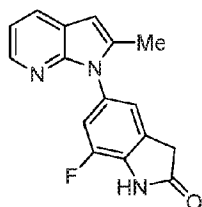
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 332, in Etapa A
utilizand 5-amino-7-fluoroindolin-2-onă (Intermediar 17) și 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-
il)piridină (Intermediar 35). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}FN_3O$, 309,1; m/z găsită, 310,2
[M+H]⁺. ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -134,17 (d, J = 10,6 Hz). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ
8,04 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,06
(m, 2H), 6,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 362: 7-Fluoro-5-(2-izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



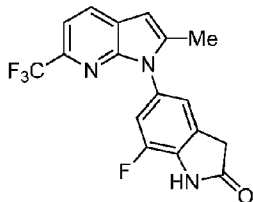
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 332, in Etapa A,
utilizand 5-amino-7-fluoroindolin-2-onă (Intermediar 17) și 2-bromo-6-metil-3-(3-metilbut-1-in-1-
il)piridină (Intermediar 28). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}FN_3O$, 323,1; m/z găsită, 324,1
[M+H]⁺. ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -134,38 (d, J = 10,7 Hz). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ
7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,03 - 2,90
(hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplul 363: 7-Fluoro-5-(2-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



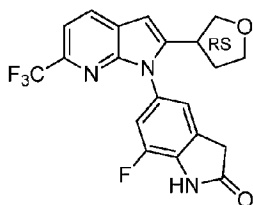
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 332, in Etapa A
utilizand 5-amino-7-fluoroindolin-2-onă (Intermediar 17) și 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)piridină
(Intermediar 27). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{12}FN_3O$, 281,1; m/z găsită, 282,0 [M+H]⁺. ¹H
RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (dd, J = 3,9, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,12 -
7,02 (m, 3H), 6,35 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Exemplul 364: 7-Fluoro-5-[2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 332, in Etapa A
utilizand 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 26) și 5-amino-7-
fluoroindolin-2-onă (Intermediar 17). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_4N_3O$, 349,1; m/z
găsită, 350,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,59
(br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

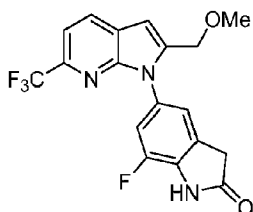
Exemplul 365: (R,S)-7-Fluoro-5-[2-tetrahidrofuran-3-il-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



- 5 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A
utilizand 2-cloro-3-((tetrahidrofuran-3-il)etnil)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 30) și 5-
amino-7-fluoroindolin-2-onă (Intermediar 17). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{15}F_4N_3O_2$, 405,1;
m/z găsită, 406,0 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -65,69 (s), -131,48 (d, $J = 10,0$ Hz). ^1H
RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H),
7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,07 - 3,99 (td, $J = 8,3, 5,3$ Hz, 1H), 4,00 - 3,92
10 (dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (dt, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 1H),
3,65 - 3,64 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (dt, $J = 14,9, 7,7$ Hz, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (dq, $J =$
12,4, 7,5 Hz, 1H).

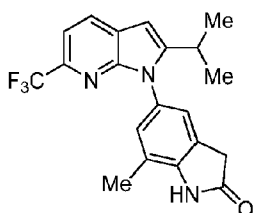
Exemplul 366: 7-Fluoro-5-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.

15



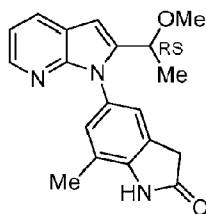
- 20 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A
utilizand 5-amino-7-fluoroindolin-2-onă (Intermediar 17) și 2-cloro-3-(3-metoxiprop-1-in-1-il)-6-
(trifluorometil)piridină (Intermediar 31). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_4N_3O_2$, 379,1; m/z
găsită, 380,1 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -67,43 (s), -134,62 (d, $J = 10,7$ Hz). ^1H
RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (dd, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,18
(m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,67 (br. s., 1H), 3,31 (s, 3H).

25 **Exemplul 367: 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă.**



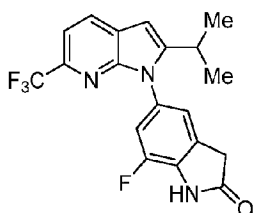
- 30 Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A
utilizand 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32) și 5-amino-7-
metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{18}F_3N_3O$, 373,1; m/z găsită,
374,3 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -63,84 (s). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ
10,67 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (s,
1H), 6,60 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,22 - 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

35 **Exemplul 368: (RS)-5-[2-(1-Metoxietil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă.**



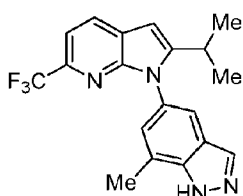
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A utilizand 2-cloro-3-(3-metoxibut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 37) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{19}N_3O_2$, 321,1; m/z găsită, 322,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,12 - 8,07 (dd, $J = 4,8,1,6$ Hz, 1H), 8,05 - 8,01 (dd, $J = 7,8,1,5$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (dd, $J = 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (qd, $J = 6,5, 0,7$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Exemplul 369: 7-Fluoro-5-[2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



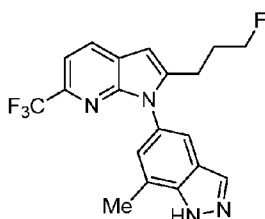
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A utilizand 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32) și 5-amino-7-fluorindolin-2-onă (Intermediar 17). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}F_4N_3O$, 377,1; m/z găsită, 378,1 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -67,17(s), -134,25 (d, $J = 10,6$ Hz). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 - 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,59 - 6,50 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,13 - 2,99 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,31 - 1,22 (d, 6H).

Exemplul 370: 2-Izopropil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A utilizand 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32) și 7-metil-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}F_3N_4$, 358,1; m/z găsită, 359,3 $[M+H]^+$. ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -67,11 (s). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,13 - 2,96 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,27 - 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

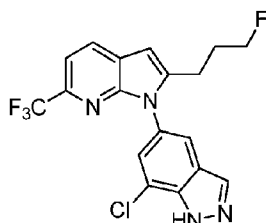
Exemplul 371: 2-(3-Fluoropropil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.



Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 334, in Etapa A utilizand 2-cloro-3-(5-fluoropent-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 24) și 7-metil-

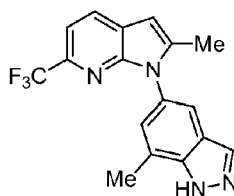
1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{16}F_4N_4$, 376,1; m/z găsită, 377,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13 (dq, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,40 (dt, $J = 47,1, 5,9$ Hz, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 2H).

5 **Exemplul 372: 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluoropropil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.**



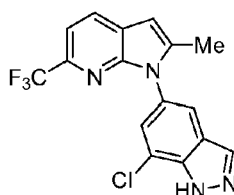
10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 334, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(5-fluoropent-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 24) și 7-cloro-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}ClF_4N_4$, 396,1; m/z găsită, 397,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,02 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,21 (td, $J = 47,1, 6,5$ Hz, 2H), 2,61-2,57 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H).

15 **Exemplul 373: 2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.**



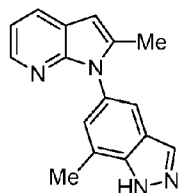
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 334, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 26) și 7-metil-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}F_3N_4$, 330,1; m/z găsită, 331,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,34 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

25 **Exemplul 374: 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.**



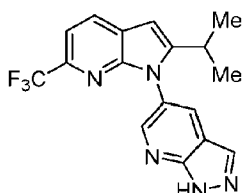
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 334, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 26) și 7-cloro-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{10}ClF_3N_4$, 350,1; m/z găsită, 351 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

35 **Exemplul 375: 2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină.**



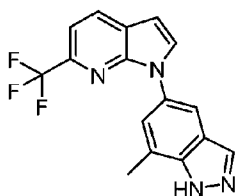
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 334, în Etapa A utilizând 2-Cloro-3-(prop-1-in-1-il)piridină (Intermediar 27) și 7-metil-1H-indazol-5-amină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{14}N_4$, 262,1; m/z găsită, 263,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 - 8,27 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Exemplul 376: 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridină.



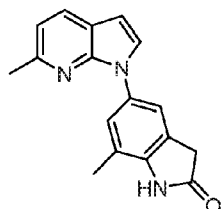
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 335, în Etapa A utilizând 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32) și 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amină (Intermediar 20). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{14}F_3N_5$, 345,1; m/z găsită, 346,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14,03 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Exemplul 377: 1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.



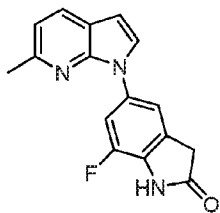
Oxiklorură de fosfor (103 μ L, 1,10 mmol) s-a adăugat în picătură la DMF (2 mL) la 0 °C și s-a agitat în timp de 10 minute. 7-Metil-5-(6-(trifluorometil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol (Intermediar 64, produs din Etapa A, 350 mg, 0,784 mmol) în DMF (1 mL) s-a adăugat încet la soluția rezultată. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră, apoi la 50 °C timp de 15 min, apoi s-a lăsat să stea la 0 °C peste noapte. Amestecul a fost apoi agitat din nou la 50 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a adăugat în apă; amestecul rezultat a fost tratat cu o soluție saturată de $NaHCO_3$ (2 mL) până la pH = 9. Amestecul bifazic a fost apoi extras cu EtOAc (5 mL x 3), și straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) și concentrate in vid. Purificarea (FCC, SiO_2 , EtOAc:DCM, 0:100 până la 25:75) a dat compusul din titlu (85 mg, 39%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4$, 316,1; m/z găsită, 317,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,83 (dd, $J = 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 2,61 (t, $J = 0,8$ Hz, 3H).

Exemplul 378: 7-Metil-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



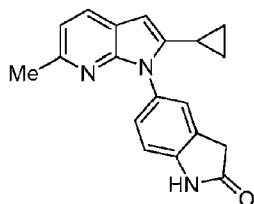
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 341, Etapa A utilizând 5-bromo-7-metilindolin-2-onă și 6-metil-1H-pirolo[2,3-b]piridină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{15}N_3O$, 277,1; m/z găsită, 278,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Exemplul 379: 7-Fluoro-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



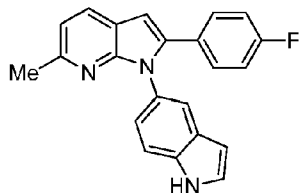
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 341, Etapa A utilizand 5-bromo-7-fluoroindolin-2-onă și 6-metil-1H-pirol[2,3-b]piridină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{12}FN_3O$, 281,1; m/z găsită, 282,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 1,0$ Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

Exemplul 380: 5-(2-Ciclopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă.



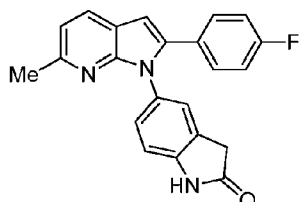
Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 342, pornind de la 2-bromo-3-(ciclopropiletinil)-6-metilpiridină (Intermediar 39) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}N_3O$, 303,1; m/z găsită, 304,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,56 (br s, 1H), 7,74 (br d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,41 - 7,16 (m, 2H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,65 (br s, 1H), 0,98 - 0,61 (m, 4H).

Exemplul 381: 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metil-pirol[2,3-b]piridină.

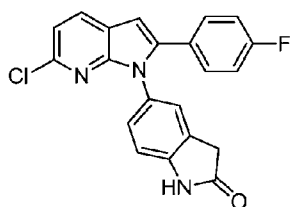


Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 342, omițând Etapa B, și pornind de la 2-bromo-3-((4-fluorofenil)etinil)-6-metilpiridină (Intermediar 40) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{16}FN_3$, 341,1; m/z găsită, 342,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (br s, 1H), 7,86 (d, $J=7,86$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=1,85$ Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, $J=8,55$ Hz, 1H), 7,12 - 7,14 (m, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 6,83 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (ddd, $J=3,12, 2,08, 0,81$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Exemplul 382: 5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.

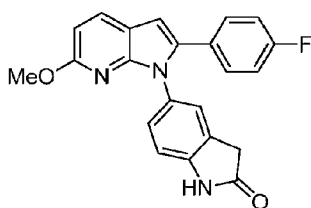


Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 342, pornind de la 2-bromo-3-((4-fluorofenil)etinil)-6-metilpiridină (Intermediar 40) și 5-amino-indolin-2-onă. MS (ESI): masă calculată pentru $C_{22}H_{16}FN_3O$, 357,1; m/z găsită, 358,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, $J=7,80$ Hz, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 3H), 7,06 (dd, $J=8,38, 2,02$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,09$ Hz, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 6,79 (d, $J=8,38$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,60 (s, 3H).

Exemplul 383: 5-[6-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.

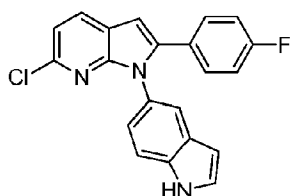
- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 342, Etapa B utilizând 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină (Exemplul 385). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}ClFN_3O$, 377,1; m/z găsită, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 4H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,94 - 6,80 (m, 2H), 3,53 (s, 2H).

10 **Exemplul 384: 5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.**



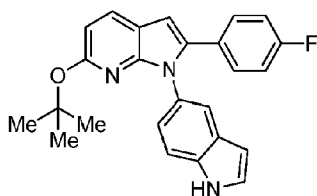
- 15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 342, Etapa B utilizând 2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metoxi-pirolo[2,3-b]piridină (Exemplul 343). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{16}FN_3O_2$, 373,1; m/z găsită, 374 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 7,02 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (s, 2H).

20 **Exemplul 385: 6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină**



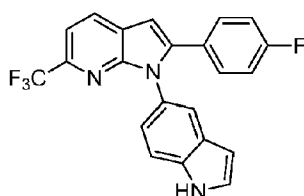
- 25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 343, pornind de la 2-bromo-6-cloro-3-((4-fluorofenil)etinil)piridină (Intermediar 43) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *tert*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}ClFN_3$, 361,1; m/z găsită, 362 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,48 (s, 1H).

30 **Exemplul 386: 6-*tert*-Butoxi-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b] piridină.**



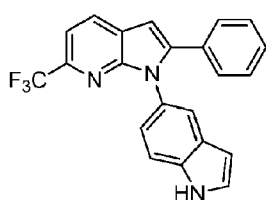
- 35 Compusul din titlu a fost un produs secundar din Exemplul 385. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}FN_3O$, 399,2; m/z găsită, 400 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

Exemplul 387: 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b] piridină.



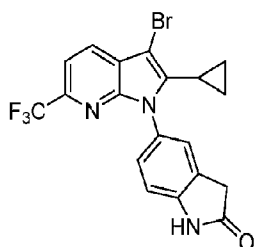
- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348, pornind de la 2-cloro-3-((4-fluorofenil)etil)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 34) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{13}F_4N_3$, 395,1; m/z găsită, 396,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H).

10 **Exemplul 388: 1-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină.**



- 15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348, pornind de la 2-cloro-3-(feniletinil)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 33) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru N_3 , 377,1; m/z găsită, 378,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,47 (br s, 1H).

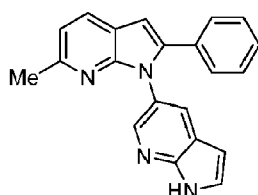
20 **Exemplul 389: 5-[3-Bromo-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il] indolin-2-onă.**



- 25 **Etapă A: 2-Ciclopropil-1-(1H-indol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină.** Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348, utilizând 2-cloro-3-(ciclopropiletinil)-6-(trifluorometil)piridină și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$, 441,2; m/z găsită, 442,0 $[M+H]^+$.

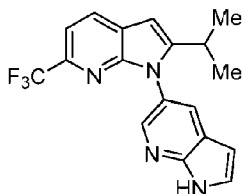
- 30 **Etapă B: 5-[3-Bromo-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.** Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 349. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{13}BrF_3N_3O$, 435,0; m/z găsită, 437,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 4H).

35 **Exemplul 390: 6-Metil-2-fenil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)pirolo[2,3-b]piridină.**



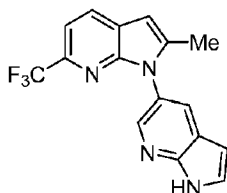
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348, pornind de la 2-bromo-6-metil-3-(feniletinil)piridină (Intermediar 41) și 1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină (Intermediar 15). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{16}N_4$, 324,1; m/z găsită, 325,2 $[M+H]^+$.

5 **Exemplul 391: 2-Izopropil-1-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil) pirol[2,3-b]piridină.**



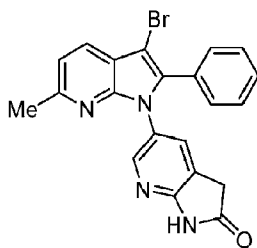
10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348, pornind de la 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32) și 1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină (Intermediar 15). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_4$, 344,1; m/z găsită, 344,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,04 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 5,2 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61 - 6,51 (m, 1H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

15 **Exemplul 392: 2-Metil-1-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină.**



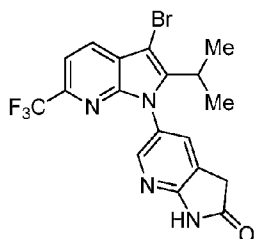
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348, pornind de la 2-cloro-3-(prop-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 26) și 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-5-amină (Intermediar 21). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4$, 316,1; m/z găsită, 317,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 6,60 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

25 **Exemplul 393: 5-(3-Bromo-6-metil-2-fenil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă.**



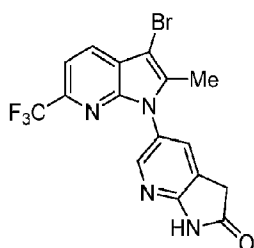
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 349, pornind de la 6-metil-2-fenil-1-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)pirol[2,3-b]piridină (Exemplul 390). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{15}BrN_4O$, 418,0; m/z găsită, 421,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (s, 5H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

35 **Exemplul 394: 5-[3-Bromo-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă.**



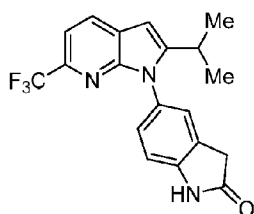
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 349, pornind de la 2-izopropil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină (Exemplul 391). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}BrF_3N_4O$, 438,0; m/z găsită, 440,8 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,02 (hept, J = 7,1 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Exemplul 395: 5-[3-Bromo-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 349, pornind de la 2-metil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină (Exemplul 392). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{10}BrF_3N_4O$, 410,0; m/z găsită, 411,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Exemplul 396: 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.

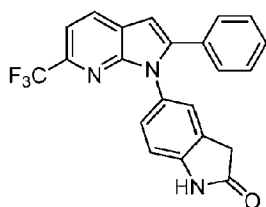


Etapa A: 1-(1H-Indol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)-1H-pirolo[2,3-b]piridină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 348 pornind de la 2-cloro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 32) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{16}F_3N_3$, 343,1; m/z găsită, 344,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: 5-(3-Bromo-2-izopropil-6-(trifluorometil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 349. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}BrF_3N_3O$, 437,0; m/z găsită, 438,7 $[M+H]^+$.

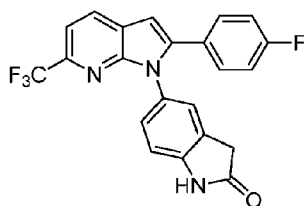
Etapa C: 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 347. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{16}F_3N_3O$, 359,1; m/z găsită, 360,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,09-2,78 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Exemplul 397: 5-[2-Fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



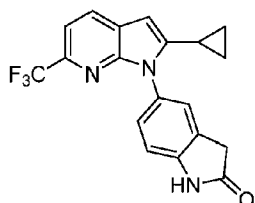
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 396, pornind de la 2-cloro-3-(feniletinil)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 33) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{14}F_3N_3O$, 393,1; m/z găsită, 394,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,36 (s, 5H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H).

Exemplul 398: 5-[2-(4-Fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.



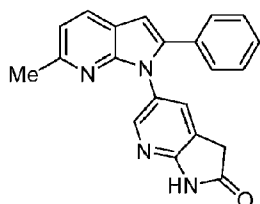
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 396, pornind de la 2-cloro-3-((4-fluorofenil)etinil)-6-(trifluorometil)piridină (Intermediar 34) și 5-amino-1H-indol-1-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 11). MS (ESI): masă calculată pentru $C_{22}H_{13}F_4N_3O$, 411,1; m/z găsită, 412,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,51 (s, 2H).

Exemplul 399: 5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă.

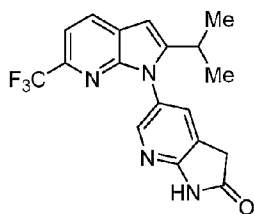


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 347, pornind de la 5-[3-bromo-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă (Exemplul 389). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{14}F_3N_3O$, 357,1; m/z găsită, 358,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 1H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,90 - 0,81 (m, 2H).

Exemplul 400: 5-(6-Metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă.



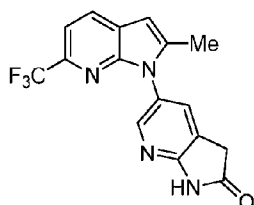
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 347 pornind de la 5-(3-bromo-6-metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă (Exemplul 393). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{16}N_4O$, 340,1; m/z găsită, 340,9 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Exemplul 401: 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropiolo[2,3-b]piridin-2-onă.

5

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 347, pornind de la 5-[3-bromo-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropiolo[2,3-b]piridin-2-onă (Exemplul 394). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_3N_4O$, 360,1; m/z găsită, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

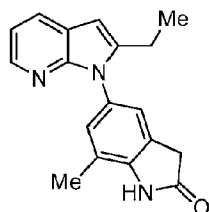
10

Exemplul 402: 5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropiolo[2,3-b]piridin-2-onă.

15

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 347, pornind de la 5-[3-bromo-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropiolo[2,3-b]piridin-2-onă (Exemplul 395). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}F_3N_4O$, 332,1; m/z găsită, 333,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

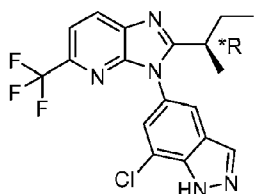
20

Exemplul 403: 5-(2-Etilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă.

25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 332, Etapa A, pornind de la 3-(but-1-in-1-il)-2-cloropiridină (Intermediar 38) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{17}N_3O$, 291,1; m/z găsită, 292,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 - 7,99 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,64 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

30

Exemplul 404: (*R)-2-(sec-Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

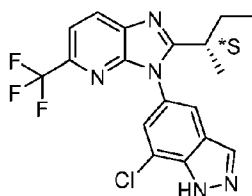
35

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 109 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; m/z găsită, 394,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz,

1H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,87-0,80 (m, 3H).

Exemplul 405: **(**S*)-2-(sec-Butil)-3-(7-cloro-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.**

5

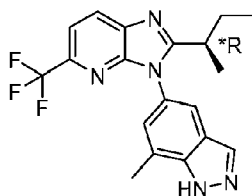


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; m/z găsită, 394,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,23 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

10

Exemplul 406: **(**R*)-2-(sec-Butil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.**

15

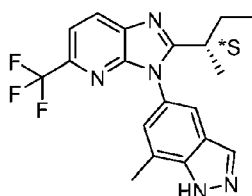


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}F_3N_5$, 373,1; m/z găsită, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27-8,22 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,86-0,79 (m, 3H).

20

Exemplul 407: **(**S*)-2-(sec-Butil)-3-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.**

25

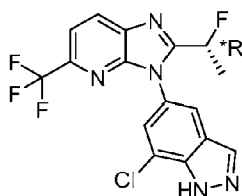


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 109, Metoda B, cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}F_3N_5$, 373,1; m/z găsită, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 1,8, 1,0$ Hz, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,86-0,79 (m, 3H).

30

Exemplul 408: **(**R*)-3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.**

35

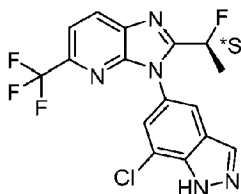


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{10}ClF_4N_5$, 383,1; m/z găsită, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN

(400 MHz, CDCl₃) δ 11,34 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,73-5,51 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H).

Exemplul 409: (*)-S)-3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

5

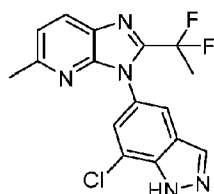


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117 cu o separare chirală. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₀ClF₄N₅, 383,1; *m/z* găsită, 384,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,45 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,72-5,51 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H).

10

Exemplul 410: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

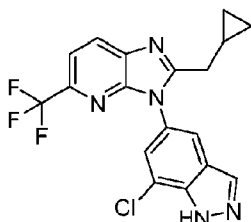
15



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₆H₁₂ClF₂N₅, 347,1; *m/z* găsită, 348,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 3H).

20

Exemplul 411: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

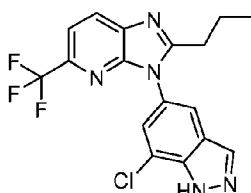


25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₃ClF₃N₅, 391,1; *m/z* găsită, 392,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,16-1,05 (m, 1H), 0,60-0,52 (m, 2H), 0,18-0,11 (m, 2H).

30

Exemplul 412: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-propil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.



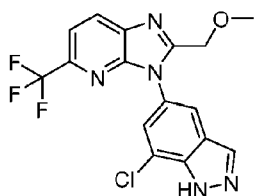
35

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₃ClF₃N₅, 379,1; *m/z* găsită, 380,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,32

(s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 3H).

Exemplul 413: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

5

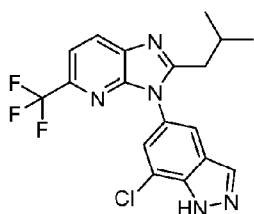


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_{11}ClF_3N_5O$, 381,1; m/z găsită, 382,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,38 (s, 3H).

10

Exemplul 414: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

15

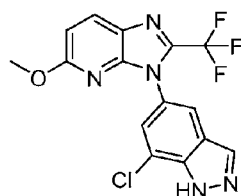


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 197. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1; m/z găsită, 394,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,68 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 2,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

20

Exemplul 415: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

25

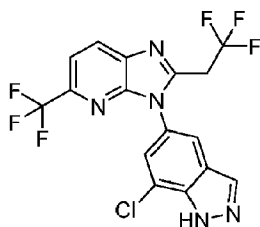


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9ClF_3N_5O$, 367,0; m/z găsită, 368,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

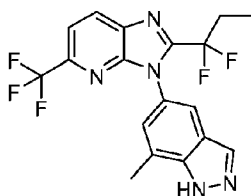
30

Exemplul 416: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

35



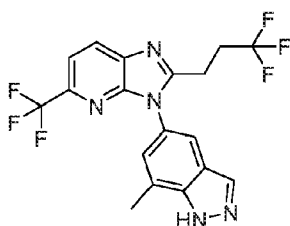
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_8ClF_6N_5$, 419,0; m/z găsită, 420,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,32 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H).

Exemplul 417: 2-(1,1-Difluoropropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

5

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{14}F_5N_5$, 395,1; m/z găsită, 396,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 2,55-2,37 (m, 5H), 1,15-1,06 (m, 3H).

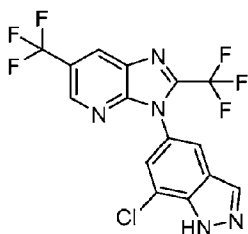
10

Exemplul 418: 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

15

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 117, din N^2 -(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_6N_5$, 413,1; m/z găsită, 414,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

20

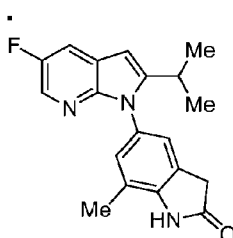
Exemplul 419: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_6ClF_6N_5$, 405,0; m/z găsită, 406,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

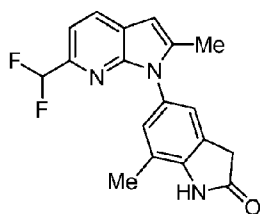
Exemplul 420: 5-(5-Fluoro-2-izopropil-1H-pirolol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.

30



35

Compusul din titlu a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 334, utilizând 2-cloro-5-fluoro-3-(3-metilbut-1-in-1-il)piridină (Intermediar 66) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}FN_3O$, 323,1; m/z găsită, 324,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,93 - 7,90 (dd, $J = 2,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -141,40 (d, $J = 8,9$ Hz).

Exemplul 421: 5-(6-(Difluorometil)-2-metil-1H-pirololo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.

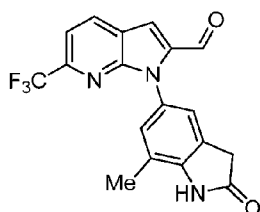
5

Compusul din titlu a fost preparat într-o manieră analoagă cu Exemplul 334, utilizând 2-cloro-6-(difluorometil)-3-(prop-1-in-1-il)piridină (Intermediar 66) și 5-amino-7-metilindolin-2-onă (Intermediar 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}F_2N_3O$, 327,1; m/z găsită, 328,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,59 (t, $J = 55,6$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -112,93 (d, $J = 55,3$ Hz).

10

Exemplul 422: 1-(7-Metil-2-oxoindolin-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă.

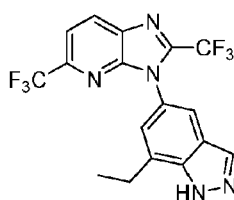
15



Compusul din titlu este produsul din Exemplul 336, Etapa A. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64,88 (s).

20

Exemplele 423-Exemplul 441 sunt exemple predictive.

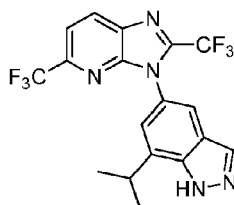
Exemplul 423: 3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.

25

MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_6N_5$; 399,3.

Exemplul 424: 3-(7-Izopropil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo [4,5-b]piridină.

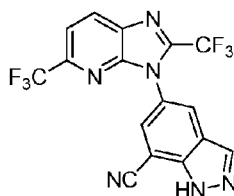
30



MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}F_6N_5$; 413,3.

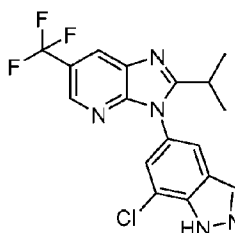
Exemplul 425: 5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-carbonitril.

35



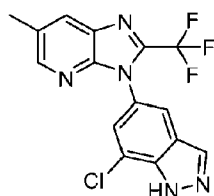
MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_6F_6N_6$; 396,3.

5 **Exemplul 426: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.**



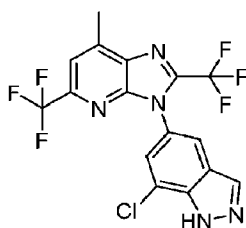
10 Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}ClF_3N_5$, 379,1.

Exemplul 427: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



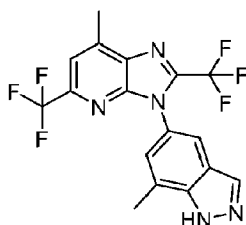
15 Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{15}H_9ClF_3N_5$, 351,1.

Exemplul 428: 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



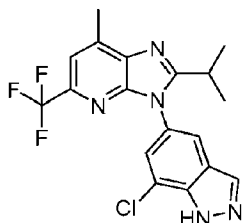
25 Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_8ClF_6N_5$, 419,0.

Exemplul 429: 7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină.



30 Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{11}F_6N_5$, 399,1.

Exemplul 430: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-izopropil-7-metil-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

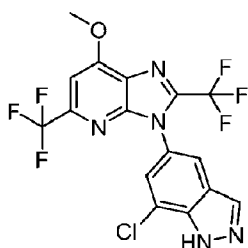


5

Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}ClF_3N_5$, 393,1.

Exemplul 431: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-7-metoksi-2,5-bis(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

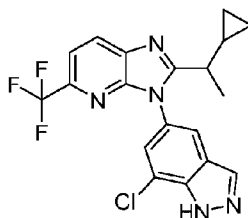
10



Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{16}H_8ClF_6N_5O$, 435,0.

15

Exemplul 432: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(1-ciclopropiletil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

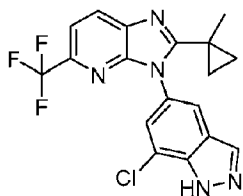


20

Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{15}ClF_3N_5$, 405,1.

Exemplul 433: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

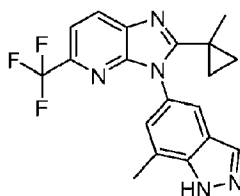
25



Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{13}ClF_3N_5$, 391,1.

30

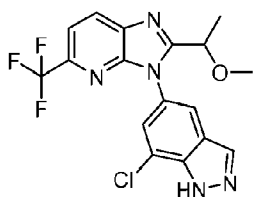
Exemplul 434: 3-(7-Metil-1*H*-indazol-5-il)-2-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.



Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 117 din *N*²-(7-metil-1*H*-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2,3-diamină (Intermediar 56). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{16}F_3N_5$, 371,1.

5

Exemplul 435: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(1-metoxietil)-5-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

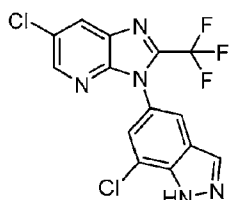


10

Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 117. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O$, 395,1.

Exemplul 436: 6-Cloro-3-(7-cloro-1*H*-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

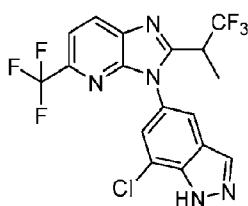
15



Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 134, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{14}H_6Cl_2F_3N_5$, 371,0.

20

Exemplul 437: 3-(7-Cloro-1*H*-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridină.

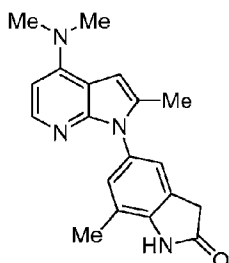


25

Compusul din titlu poate fi făcut în mod analog cu Exemplul 109, Metoda B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{17}H_{10}ClF_6N_5$, 433,0.

Exemplul 438: 5-(4-(Dimetilamino)-2-metil-1*H*-pirolo[2,3-*b*]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.

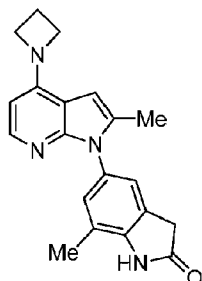
30



Compusul din titlu poate fi preparat într-un mod analog cu Exemplul 333. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{20}N_4O$; 320,2.

Exemplul 439: 5-(4-(Azetidin-1-il)-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.

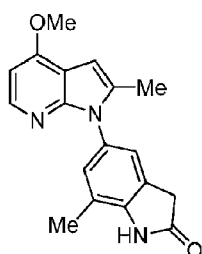
5



Compusul din titlu poate fi preparat într-un mod analog cu Exemplul 333. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{20}N_4O$; 332,2.

Exemplul 440: 5-(4-Metoxi-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.

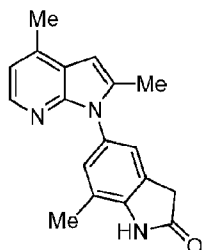
10



Compusul din titlu poate fi preparat într-un mod analog cu Exemplul 333. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{17}N_3O_2$; 307,1.

15

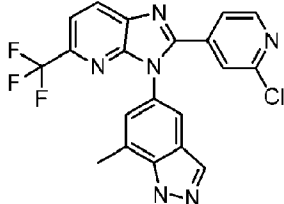
Exemplul 441: 5-(2,4-Dimetil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă.



20

Compusul din titlu poate fi preparat într-un mod analog cu Exemplul 333. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{17}N_3O$; 291,1.

Exemplul 442: 2-(2-Cloro-4-piridil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.

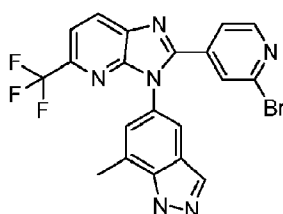


25

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 217. MS-ESI: masă calc. pentru $C_{20}H_{12}ClF_3N_6$, 428,1; m/z găsită, $[M+H]^+$ 429,1. ^1H RMN (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,42 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

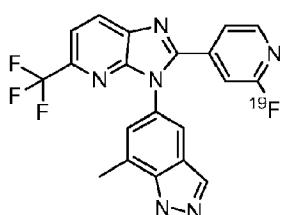
30

Exemplul 443: 2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



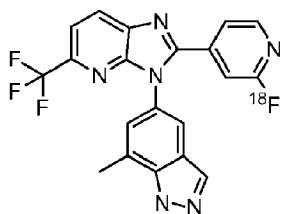
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 217. MS-ESI: masă calc. pentru $C_{20}H_{12}BrF_3N_6$, 472,0; m/z găsită, $[M+H]^+$ 473,1. ^1H RMN (500 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8,42 (dd, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (dt, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Exemplul 444: 2-(2-[^{19}F]fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



La un flacon uscat la etuvă de 4 mL prevăzut cu o mini-bară de agitare, s-a adăugat soluție de fluorură de potasiu (2 μ L, 0,1M aq, 5 mol%). S-a adăugat acetonitril (1 mL x 3) și s-a co-evaporat la încălzire și vid, pentru a îndepărta apa. S-au adăugat 2-(2-bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 443, 2 mg, 0,004 mmol), 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosan (Kryptofix-222) (5 mg, 0,013 mmol), K_2CO_3 (1,7 mg, 0,012 mmol) și dimetil sulfonă (0,2 mL, anhidră, ambalată în fiole). Flaconul a fost etanșat, și amestecul a fost plasat într-o baie de ulei pre-încălzit (160 $^{\circ}C$) cu agitare energetică timp de 15 min. Amestecul a fost analizat prin HPLC-MS imediat după îndepărtare din baia de ulei. Conform analizei ESI-MS și a absorbției UV la 254 nm, reacția de marcarea a furnizat o conversie de 28% la compusul analog $[F-19]$ al traserului PET. Metoda HPLC Analitică: Fenomenex Kinetex- ^{18}C 150x4,6 mm 5 μ m; fază mobilă: MeCN/Apă (adăugând TFA 0,05%); 0,75 mL/min; gradient metodă 0-1 min 5% MeCN, 1-15 min 5-95% MeCN, 15-17 min 95% MeCN, 17-18 min 95-5% MeCN, 18-20 min 5% MeCN. Identitățile produsului au fost confirmate cu detectorul MSD atașat. Timpul de retenție al fluorurii Standard de referință este 11,695 min; timpul de retenție al precursorului de marcarea este 12,231 min. Metoda HPLC preparativă pentru purificare imediată a traserului PET: Fenomenex Gemini- ^{18}C 150x4,6 mm 5 μ m; fază mobilă: MeCN/Apă (HCl 0,08% în apă 45:55); 1 mL/min; timp de retenție referință al fluorurii a fost eluat la 9,27min, și precursorul de marcarea a fost eluat la 11,72 min.

Exemplul 445: 2-(2-[^{18}F]fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină.



$[^{18}F]$ Fuorura dintr-o fiolă de transport (obținută din instalația ciclotron) este transferată și prinsă într-un cartuș cu schimbători de ioni apoi eluată în vasul de reacție (RV1) din modulul TRACERlab® (platforma pentru producție $[^{18}F]$ tracer) cu o soluție de K_2CO_3 (1,24 mg) și Kryptofix 222 (10 mg) în acetonitril/apă (1 mL, 8/2, v/v). Soluția este la început evaporată prin încălzire sub vid la 95 $^{\circ}C$ și un curent de heliu, timp de 4 min. La VR1 se adaugă acetonitril (1 mL) și evaporarea este continuată sub aceleași condiții timp de 2 min. După o a doua adăugare de acetonitril (1 mL), evaporarea finală este efectuată la 95 $^{\circ}C$ timp de 2 min sub vid și un curent de

heliu. Reactorul este apoi răcit la 70 °C. La vasul de reacție se adaugă o soluție din 2-(2-bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină (Exemplul 443, 2 mg, 0,004 mmol) în DMSO anhidru (0,8 mL). Amestecul de reacție este încălzit la 140 °C timp de 10 min. Reactorul este răcit la 40 °C și diluat cu faza mobilă a HPLC semi-preparativă (2 mL) și conținutul este transferat în vasul de reacție 2 flacon cu încărcare în buclă (RV2). Reactorul este clătit cu acid clorhidric 0,1 M și clătirea este transferată în VR2. Conținutul VR2 este transferat în bucla injectorului HPLC pentru purificare. Purificarea (HPLC utilizând coloană semi-preparativă Fenomenex Luna ¹⁸C (2) (10 μm, 10 × 250 mm). Coloană eluată cu un amestec de acetonitril/apă/acid clorhidric (1M), 50/50/0,03, v/v/v, la 4 mL/min) a dat compusul din titlu care este colectat în Flaconul 1, conținând 20 mL de acid ascorbic diluat în apă pentru injecție (WFI) (10 mg/mL). Produsul radiomarcant diluat este trecut printr-un cartuș de extracție tC18-fază solidă și cartușul este clătit cu 10 mL de acid ascorbic diluat în WFI. Produsul radiomarcant este eluat din cartușul de extracție în fază solidă (SPE) cu 1,0 mL de etanol de puritate certificată USP 200 în balonul de formulare, pre-încărcat cu 10 mL cu bază de formulare. Cartușul este clătit cu 4 mL cu bază de formulare și clătirea este amestecată cu conținuturile balonului de formulare. Soluția rezultată este trecută printr-un filtru de sterilizare cu membrană de 0,2 μm într-un flacon cu aerisire cu filtru, steril (flacon cu produs final, FPV).

Teste biologice

Testul fluxului de calciu

Acest test a fost utilizat pentru a testa compușii pentru capacitatea lor de a inhiba activitatea receptorului AMPA dependent de TARP γ8. Receptorul AMPA este un canal cationic neselectiv activat de glutamat. Receptorii de glutamat ionotropici în mod normal se desensibilizează prea rapid pentru a permite influxul detectabil de calciu într-un test FLIPR (Strange et al. (2006). "Functional characterisation of homomeric ionotropic glutamate receptors GluR1 -GluR6 in a fluorescence-based high throughput screening assay." Comb Chem High Throughput Screen 9(2): 147-158). Comb Chem High Throughput Screen 9(2): 147-158). Dar, această desensibilizare este incompletă, și rămâne un curent substanțial constant în prezența susținută a glutamatului (Cho et al. (2007). "Two families of TARP isoforms that have distinct effects on the kinetic properties of AMPA receptors and synaptic currents." Neuron 55(6): 890-904).

Un test *in vitro* a fost utilizat pentru a determina potența compușilor testați ca inhibitori ai răspunsului la glutamat al canalului format de GluA1o-γ8. Pentru a asigura o stochiometrie 1:1 a subunităților GluA1o și γ8 în canalul exprimat, a fost utilizată o fuziune a ADNc-urilor pentru GRIA1o și CACNG8. După Shi et al (2009) "The stoichiometry of AMPA receptors and TARPs varies by neuronal cell type." Neuron 62(5): 633-640). Neuron 62(5): 633-640), C-terminal al ADNc pentru GRIA1o a fost fuzionat la N-terminal al ADNc pentru γ8. Secvența linker a fost QQQQQQQQQEFAT. Canale exprimate cu acest construct par să aibă proprietăți similare canalelor formate prin co-exprimarea GRIA1o cu un exces de CACNG8 (Shi et al. 2009). O linie celulară clonală în celule HEK293 care exprimă stabil acest construct, cu un marker de selecție genetică, a fost generată pentru utilizare în acest test.

Celulele care exprimă constructul de fuziune GRIA1o-CACNG8 au fost crescute într-un monostrat în plăci de microtitrare cu 96 sau 384 de godeuri. Ele au fost spălate cu tampon de testare (NaCl 135 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 3 mM, MgCl₂ 1 mM, glucoză 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4, mOs 300) utilizând un spălător de placă Biotek EL405. Celulele au fost apoi încărcate cu un colorant sensibil la calciu (Calciu-5 sau Calciu-6, Molecular Devices) și compușii testați la un interval de concentrații. Fluxul de calciu după adăugare de glutamat 15μM a fost monitorizat utilizând un Molecular Devices FLIPR Tetra.

Fluorescența în fiecare godeu a fost normalizată la fluorescența godeurilor de control negativ și pozitiv. Godeurile de control negativ nu au avut compuși adăugați, iar godeurile de control pozitiv au fost incubate cu CP465022 10μM (un antagonist AMPA al Receptorului neselectiv la subtip) (Lazzaro et al. (2002). "Functional characterization of CP-465,022, a selective, noncompetitive AMPA receptor antagonist" Neuropharmacology 42(2): 143-153). Răspunsurile la glutamat ca funcții de concentrațiile compusului testat au fost fitate la o funcție logistică cu patru parametri. Parametrul fitat corespunzător punctului de mijloc a fost considerat a fi potența de inhibare a compusului. Datele din Tabelul 4 de mai jos ilustrează potența observată pentru compușii descriși în acest document. pIC₅₀ se referă la negativul log din IC₅₀ în concentrații molare.

Utilizând un protocol similar, compușii au fost testați de asemenea pentru capacitatea lor pentru a inhiba activitatea receptorului AMPA dependent de TARP γ2. Compușii care au fost testați pentru activitatea receptorului AMPA dependent de TARP γ2 au avut valori pIC₅₀ mai mici de 6.

Tabelul 4

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
1	3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,4
2	3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;	7,3
3	3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,1
4	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,0
5	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină;	7,4
6	5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,4
7	5-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
8	2-(2-Clorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	7,2
9	3-(1H-Indazol-5-il)-6-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;	7,6
10	5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,0
11	5-Cloro-2-ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	8,0
12	5-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indazol-1-carboxilat de <i>terț</i> -butil;	7,7
13	3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
14	6-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,8
15	6-(5-Fluoro-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,5
16	6-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,2
17	6-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,3
18	6-(5-Metoxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,4
19	6-[2- <i>terț</i> -Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,9
20	6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,3
21	5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă;	8,0
22	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	7,5
23	5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,6
24	6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	6,5
25	6-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,0
26	3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;	6,3
27	6-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,1
28	6-[2-(6-Fluoro-3-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	6,6
29	6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,6
30	6-[5-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,7
31	6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,6
32	6-(5-Bromo-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,3
33	5-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,2
34	5-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	7,9
35	5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,5
36	5-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,4
37	5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,2
38	5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,0
39	6-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-	9,7

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
	onă;	
40	6-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,8
41	6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,4
42	6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	7,4
43	2-Ciclopropil-3-(1H-imidazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
44	6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,4
45	6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,4
46	6-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,2
47	5-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,2
48	5-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,2
49	5-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,5
50	5-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,2
51	5-[2-Izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,0
52	(racemic)-5-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,7
53	5-[5-(Trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,1
54	5-[2-(Ciclopentilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,2
55	5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,1
56	5-[2-Benzil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	
57	5-[2-(Pirazin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	4,8
58	2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,9
59	2-terf-Butil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,6
60	5-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,7
61	5-[2-terf-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,9
62	4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;	8,2
63	5-[2-(4-Fluorofenil)-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,5
64	6-[2-Fenil-5-(1-piperidil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,3
65	6-(5-Morfolino-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	6,5
66	6-[5-(Dimetilamino)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	7,9
67	6-(5-(Difluorometil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;	10,0
68	6-[2-[4-(Difluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	7,6
69	6-[7-(Difluorometil)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,9
70	6-(7-Izopropil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,2
71	6-(2-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;	7,4
72	6-(2-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;	7,6
73	5-(2-(3-Hidroxipropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	5,9
74	5-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	7,8
75	5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	6,6

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
76	5-[2-(3-Metiloxetan-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	6,3
77	5-[2-(2-Metoxietil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	6,6
78	2-Ciclobutil-5-ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
79	5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
80	6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	8,7
81	Azetidin-1-il-[3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanonă;	6,3
82	6-[5-Amino-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	7,2
83	5-[2-(1-Etilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,2
84	5-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	7,2
85	3-(1H-Indazol-5-il)-N-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;	7,1
86	5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	9,1
87	5-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	7,1
88	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,8
89	3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,9
90	2-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,5
91	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-tienil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,4
92	2-(2-Furil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,3
93	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,1
94	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,3
95	5-(5-Cloro-2-ciclopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	7,4
96	(racemic)-5-[2-sec-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,2
97	5-[2-(2,2-Dimetilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	6,6
98	3-(1H-Indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,2
99	5-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,9
100	(racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,6
101	3-(1H-Indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,6
102	(racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,0
103	2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,8
104	2-Ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,3
105	2-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,1
106	5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă;	8,6
107	6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	7,8
108	2-terf-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,7
109	3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,6
110	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,5
111	6-(5-Hidroxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	7,8
112	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	6,4
113	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,6

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
114	2-Etoxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,9
115	1-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]ciclopropanol;	6,7
116	2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
117	(R/S)-2-(1-fluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,3
118	5-terf-Butil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
119	2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	10,5
120	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
121	2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,3
122	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,5
123	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,4
124	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,9
125	5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,1
126	3-(1H-Indazol-5-il)-N,N-dimetil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;	6,1
127	3-(1H-Indazol-5-il)-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;	6,1
128	N-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;	6,3
129	3-(1H-Indazol-5-il)-2-metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,8
130	N-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină;	7,0
131	N-Ciclohexil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină;	6,8
132	6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	10,2
133	6-(2-Ciclobutil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,0
134	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	10,1
135	6-(2-Ciclopropil-7-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	7,1
136	6-(2-Ciclopropil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,3
137	5-Cloro-2-ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-7-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,3
138	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,7
139	5-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,4
140	5-[2-Ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,6
141	5-[5-(Difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,9
142	6-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,8
143	6-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,0
144	6-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,8
145	6-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,6
146	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,4
147	2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,0
148	3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,1
149	2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,1
150	6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,8
151	3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,9

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
152	2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	7,4
153	5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,6
154	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,3
155	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metilsulfanil-imidazo[4,5-b]piridină;	7,4
156	3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol;	7,6
157	2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină;	7,9
158	6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	7,5
159	6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	7,8
160	6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	6,0
161	(R/S)-6-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	6,5
162	6-[2-(Etoximetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	6,2
163	6-[2-terf-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	6,8
164	5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,9
165	2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,8
166	5-[2-(3-Fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	8,0
167	(R)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
168	(S)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,2
169	2-(5-Fluoro-2-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,5
170	3-(1H-Indazol-5-il)-5-izopropil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,2
171	5-terf-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,5
172	3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;	5,4
173	[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirolidin-1-il-metanonă;	5,0
174	2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	
175	4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;	
176	3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridină;	5,0
177	3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[4,5-b]piridină;	4,9
178	5-[2-[4-(Trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	5,5
179	3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-1-carboxilat de terf-butil;	5,5
180	5-[2-(Azetidin-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	5,7
181	5-(2,5-Dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;	5,6
182	2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-piperazin-1-il-imidazo[4,5-b]piridină;	
183	3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil;	5,7
184	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	11,0
185	6-(2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă;	7,0
186	3-(7- ³ H-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
187	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	11,0
188	3-(7-Fenil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	6,5
189	2,5-Bis(trifluorometil)-3-(7-vinil-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,4
190	6-(5-(Trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;	6,5
191	3-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,4
192	5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,6
193	5-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,8
194	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,7
195	2-(4-Fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,9
196	2-Etoxi-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,6
197	2-Ciclopropil-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,2
198	2-Izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,5
199	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,7
200	3-(7-Cloro-H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,2
201	3-(1H-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,0
202	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,2
203	7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,3
204	3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,9
205	3-(7-Oxido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-yl-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,4
206	6-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,5
207	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
208	5-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
209	5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2,3-dionă;	
210	5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,2
211	5-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,3
212	2,5-Bis(difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	10,1
213	2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	9,3
214	N-(2-Fluoroetil)-2-izopropil-N-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-amină;	9,8
215	5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2,3-dionă;	5,8
216	3-[3-(2,3-Dioxindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil;	NT
217	2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
218	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-(2-fluoroetoxi)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
219	(E)-3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol;	7,8
220	3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)propan-1-ol;	6,8
221	3-(7-Propil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,9

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
222	(E)-3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ol;	7,5
223	3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)propan-1-ol;	7,0
224	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-propil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
225	4-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-ol;	6,6
226	3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,4
227	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
228	5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	10,8
229	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridină;	11,2
230	6-[7-Morfolino-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,0
231	4-[3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;	8,4
232	2-(1,1-Difluoropropil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,8
233	6-[2-(1,1,2,2,2-Pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,5
234	6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	10,1
235	6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	7,2
236	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	8,2
237	3-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,6
238	5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,4
239	6-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	8,7
240	6-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,0
241	2-Metoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,4
242	2-Etoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,4
243	5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,8
244	5-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,4
245	3-(1H-Indazol-5-il)-2-(metilsulfonilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,5
246	2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,9
247	2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
248	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
249	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,3
250	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,5
251	2-(1-Metoxi-1-metil-etil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,6
252	2-(1,1-Difluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
253	2-(1-Fluoro-1-metil-etil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,7

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
254	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
255	2-Ciclopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,5
256	(*R)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,1
257	(*S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
258	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluorociclopropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
259	2-(1-Fluorociclopropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,1
260	3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;	NT
261	2-(2-Cloro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	NT
262	2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	NT
263	5-(Difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
264	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,0
265	3-(4-Cloro-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,9
266	6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	10,0
267	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	5- 10,8
268	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
269	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	10,5
270	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,7
271	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-cloro-indolin-2-onă;	9,7
272	7-Cloro-5-[2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,7
273	5-(Difluorometil)-2-izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
274	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,5
275	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;	9,9
276	5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;	9,7
277	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
278	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,5
279	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,9
280	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,8
281	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	10,2
282	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	10,5
283	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-fluoro-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	8,6

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
284	5-[2,5-bis(Trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil;	6,9
285	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil;	6,6
286	2-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
287	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;	9,8
288	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă;	8,2
289	3-(4-Metil-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,4
290	6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;	9,7
291	3-(1H-Indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,2
292	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă;	8,1
293	3-(1H-Pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,4
294	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,7
295	5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carbonitril;	7,4
296	5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-ol;	6,8
297	6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	6,0
298	3-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,1
299	7-Cloro-5-[2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,7
300	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;	8,6
301	5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă;	7,5
302	2-Izopropil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,4
303	2-Izopropil-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,5
304	3-(7-Alil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	7,2
305	3-(7-(Prop-1-en-2-il)-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,7
306	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,6
307	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	11,3
308	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	11,3
309	7-Metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,2
310	5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;	9,8
311	2-Izopropil-3-(4-metil-1H-indazol-6-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	7,8
312	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,6
313	7-Cloro-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	9,0
314	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,5
315	2-Etil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,0
316	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,7
317	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	8,0
318	7-Metil-5-[2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;	7,5
319	2-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	9,2

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
320	3-(1H-Indazol-5-il)-5-(2-piridil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	6,7
321	2-Ciclopropil-5-(difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	9,0
322	5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
323	5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
324	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
325	5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă;	9,5
326	5-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	10,4
327	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;	9,6
328	3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;	NT
329	5-(2-(Hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;	9,0
330	(1-(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-il)metanol;	7,6
331	7-Metil-5-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	11,0
332	5-(2-Izopropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-1H-indazol;	10,4
333	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-pirol[2,3-b]piridină;	8,2
334	5-[6-(Difluorometil)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;	10,4
335	1-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;	10,8
336	5-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;	11,0
337	6-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;	9,9
338	7-Cloro-5-(2-metilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	8,1
339	1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-3-ol;	7,1
340	3-(Difluorometil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;	7,9
341	6-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;	7,8
342	5-(2-Izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	9,6
343	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metoxi-pirol[2,3-b]piridină;	6,2
344	2-(4-Fluorofenil)-1-indolin-5-il-pirol[2,3-b]piridină;	6,3
345	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;	7,1
346	5-[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	8,4
347	5-[2-(4-Fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	8,6
348	6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;	7,0
349	5-[3-Bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	8,4
350	5-[6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	9,1
351	1-(1H-Indol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;	7,6
352	5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	9,3
353	7-Metil-5-(2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	7,9
354	5-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1H-indazol;	9,3
355	6-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;	10,7
356	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridină;	10,7
357	7-Cloro-5-(2-izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	10,5

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
358	5-(2-Izopropilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;	9,7
359	5-(2-Ciclopropilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;	8,0
360	5-(2-Izopropil-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;	10,2
361	7-Fluoro-5-(2-izopropilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	8,1
362	7-Fluoro-5-(2-izopropil-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	10,4
363	7-Fluoro-5-(2-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	6,7
364	7-Fluoro-5-[2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	5,5
365	(R/S)-7-Fluoro-5-[2-tetrahidrofuran-3-il-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	9,7
366	7-Fluoro-5-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	9,2
367	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;	10,6
368	(R/S)-5-[2-(1-Metoxietil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;	7,5
369	7-Fluoro-5-[2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	11,1
370	2-Izopropil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	11,1
371	2-(3-Fluoropropil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	10,4
372	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluoropropil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	10,5
373	2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	10,3
374	1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	10,9
375	2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;	8,0
376	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridină;	10,3
377	1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	8,7
378	7-Metil-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	7,0
379	7-Fluoro-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	7,0
380	5-(2-Ciclopropil-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;	9,0
381	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metil-pirolo[2,3-b]piridină;	8,3
382	5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	9,4
383	5-[6-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	10,0
384	5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	8,3
385	6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;	7,8
386	6-terț-Butoxi-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;	5,8
387	2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	8,2
388	1-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	8,1
389	5-[3 -Bromo-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	10,2
390	6-Metil-2-fenil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;	8,9
391	2-Izopropil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	9,2
392	2-Metil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;	NT
393	5-(3-Bromo-6-metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;	8,5
394	5-[3-Bromo-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;	7,5
395	5-[3-Bromo-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;	7,6

Ex. #	Denumire Compus	pIC ₅₀
396	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	10,9
397	5-[2-Fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	10,4
398	5-[2-(4-Fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	10,2
399	5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;	10,6
400	5-(6-Metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;	9,6
401	5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;	10,5
402	5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;	8,0
403	5-(2-Etilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;	8,9
404	(*R)-2-(<i>sec</i> -Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,0
405	(*S)-2-(<i>sec</i> -Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,2
406	(*R)-2-(<i>sec</i> -Butil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,9
407	(*S)-2-(<i>sec</i> -Butil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,0
408	(*R)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,0
409	(*S)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,1
410	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	8,9
411	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,8
412	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-propil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,9
413	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,4
414	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,9
415	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	10,3
416	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,3
417	2-(1,1-Difluoropropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	8,5
418	3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	8,4
419	3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;	9,2
420	5-(5-Fluoro-2-izopropil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;	9,9
421	5-(6-(Difluorometil)-2-metil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă; și	10,1
422	1-(7-Metil-2-oxoindolin-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă.	9,5

Test electrofiziologic

- 5 Efectele compușilor selectați asupra curenților receptorilor AMPA care conțin gama8 endogen sunt evaluate utilizând electrofiziologia cu celule întregi asupra neuronilor hipocampici de șoarece disociați acut. Hipocampusul a fost ales pentru acest test, deoarece CACNG8 (proteina codificată de această genă este o proteină de reglare a receptorului AMPA transmembranar de tip

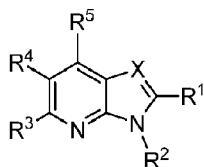
- I, adică TARP) este îmbogățită preferențial în această regiune a creierului (Tomita et al. (2003). "Functional studies and distribution define a family of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins." J Cell Biol 161(4): 805-816.2003). Hipocampii sunt disecați de la șoareci C57black6 la 4-12 săptămâni postnatal, urmând protocolul descris de Brewer (Brewer, G. J. (1997). "Isolation and culture of adult rat hippocampal neurons." Journal of Neuroscience Methods 71(2): 143-155). Ceea ce urmează este un scurt rezumat al procedurii.
- Șoarecii sunt asfixiați cu CO₂ și apoi decapitați. Creierul este îndepărtat rapid, apoi plasat într-un mediu HABG răcit cu gheață. Rețeta pentru mediu HABG este: HibernateA suplimentat cu B27 2% și Glutamax 0,5 mM (toți reactivii sunt de la Life Technologies). Hipocampii sunt micro-disecați din creier, apoi spălați cu HABG fără calciu (Hibernat A minus Calciu, BrainBits; B27 2%, Life Technologies; glutamax 0,5 mM, Life Technologies).
- Hipocampii sunt apoi transferați la HABG fără calciu, suplimentați cu papaină 2mg/mL (Worthington Biochemical). Ei sunt incubati la 30°C pe o rolă timp de 40 min, apoi triturați ușor cu o pipetă de sticlă lustruită la foc. Supernatantul care conține neuroni disociați este colectat, apoi centrifugat timp de 2 min la 200g. Peletul celular este colectat, și apoi resuspendat în 8mL de HABG. Celulele vii sunt numărate, apoi placcate pe lamele de sticlă de 12 mm în 2 ml de HABG în plăci cu 24 de godeuri la o densitate de 50-100 de celule pe lamelă. Aceste celule sunt menținute la rt până la utilizare. Electrofiziologia celulei întregi este efectuată utilizând tuburi capilare din sticlă cu diametru 1,5mm (World Precision Instruments TW150-4), trase la un vârf fin cu un tragător de micropipete Sutter P-97. Tamponul intracelular a fost KF 90 mM, KCl 30 mM, HEPES 10 mM, și EGTA 5mM, pH 7,4, mOs 290. Tamponul extracelular a fost NaCl 135 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, glucoză 5 mM, HEPES 10 mM, pH 7,4, mOs 300. Rezistențele cu vârf deschis ale micropipetelor care utilizează aceste soluții sunt de 2-4 MΩ. Înregistrările cu celule întregi ale corpurilor de celule neuronice sunt efectuate în modul tensiune-clamp folosind un amplificator Axon Axopatch 200B. Curentul celulei întregi este măsurat menținând interiorul celulei la -60 mV, folosind un filtru low-pass de 5 kHz. Celulele sunt perfuzate continuu prin butoaie de sticlă de 7 mm pătrați folosind un dispozitiv de comutare a soluției controlat de solenoid (Warner Instruments, PF-77B). Curentul de vârf ca răspuns la o expunere de 500 ms la glutamat 10 mM este măsurat la fiecare 5 secunde, înainte și după expunerea la compusul testat.
- Pentru analiză, curentul de vârf mediu a 5 urme în prezența compusului de testat este împărțit la curentul de vârf mediu a 5 urme înainte de adăugarea compusului de testat. Compușii sunt testați la concentrații cel puțin de zece ori mai ridicate decât potența lor estimată în testul fluxului calciu, pentru a asigura ocuparea aproape saturată a receptorului.
- Orice combinație a grupărilor descrise mai sus pentru diferitele variabile este avută în vedere în acest document. În descriere, grupările și substituenții acestora se aleg de persoane cu calificare în domeniu pentru a furniza radicali și compuși stabili.
- Deși descrierea de mai sus arată principiile prezentei invenții, și exemplele de realizare specifice ale invenției au fost descrise în scopul ilustrării, exemplele au fost furnizate în scop de ilustrare.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- MACOR J E ET AL: "The discovery of a novel and potent benzodiazepine receptor pharmacophore", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 5, no. 20, 19 October 1995 (1995-10-19), pages 2397-2402, XP004135272, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/0960-894X(95)00418-S
- WO-A2-00/01376
- WO-A2-2007/135529
- WO-A2-2010/005528
- WO-A2-2011/156245

(57) Revendicări:

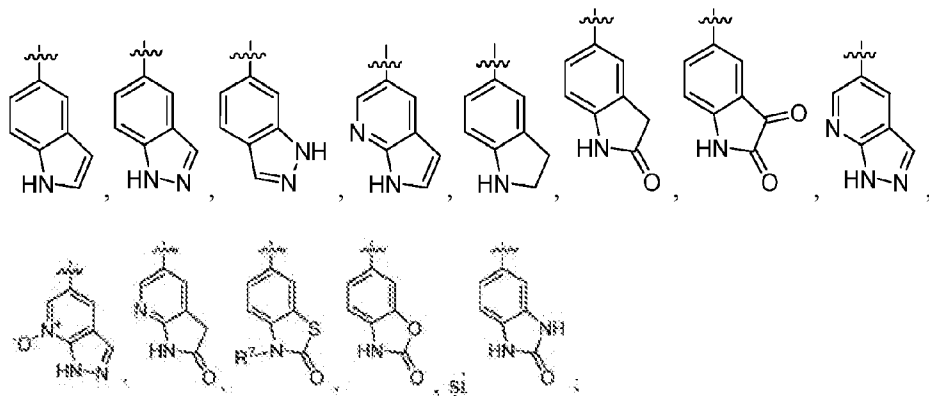
1. Un compus cu Formula (I):



in care

X este N sau CR⁶;

R¹ este un membru selectat din grupul constand din: H, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -(CH₂)₂C(=O)OCH₃, -(CH₂)₁₋₃OH, -(CH₂)₁₋₂O-alchilC₁₋₅, -CH(CH₃)OCH₃, -C(CH₃)₂OCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -C(=O)H, -NH-C₁-salchil, -N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)N(H)alchilC₁₋₅, -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂, -cicloalchilC₃₋₈, -(CH₂)-cicloalchilC₃₋₈, -CH(CH₃)-cicloalchilC₃₋₈, -NH-cicloalchilC₃₋₈, -C(=O)NH-ciclopropil, -C(=O)-NH-fenil, -C(=O)-azetidil, -C(=O)-pirolidinil, azetidil, fenil, benzil, oxetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, -CH₂-pirazinil, furanil, tienil, și piridinil, în care inelele -cicloalchilC₃₋₈, fenil, oxetanil, azetidil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, piridinil, pirazinil, furanil și tienil sunt fiecare în mod independent substituite opțional cu 1-3 substituenți selectați din grupul constând din: halo, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, -OH, și -C(=O)OalchilC₁₋₅;

R² este selectat din grupul constand din:

in care fiecare R² este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constand din: ³H, halo, -alchilC₁₋₅, -alchenilC₁₋₅, -CN, -OH, CH=CHCH₂OH, -(CH₂)₃COH, C(=O)O-alchilC₁₋₅, și fenil;

R³ este selectat din grupul constand din: H, halo, -alchilC₁₋₅, -S-alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -NR^{3a}R^{3b}, -OH, -(CH₂)₁₋₃OH, -CH=CHCH₂OH, -cicloalchilC₃₋₈, piperidinil, piperazinil, morfolinil, și piridil; fiecare R^{3a} și R^{3b} sunt selectați în mod independent din grupul constând din H și alchilC₁₋₅;

R⁴ este selectat din grupul constand din: H, halo, -CH₃, și -CF₃;

R⁵ este selectat din grupul constand din: H, -OH, -alchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -haloalcoxiC₁₋₅, -NR^{5a}R^{5b}, azetidil, și morfolinil; fiecare R^{5a} și R^{5b} sunt selectați în mod independent din grupul constand din: -alchilC₁₋₅, și -haloalchilC₁₋₅;

R⁶ este selectat din grupul constand din: H, -OH, -CHF₂, și -Br; șiR⁷ este H sau -alchilC₁₋₅;

și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi, sau solvați ai acestora.

2. Compusul conform revendicării 1, în care R⁶ este H.

3. Compusul conform revendicării 1, în care

a) R¹ este H, -alchilC₁₋₅, -haloalchilC₁₋₅, -alcoxiC₁₋₅, -(CH₂)₂C(=O)OCH₃, -(CH₂)₃-OH, -C(CH₃)₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₂-O-alchilC₁₋₅, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -NH-alchilC₁₋₅, -N(alchilC₁₋₅)₂, -C(=O)N(H)alchilC₁₋₅, sau -C(=O)N(alchilC₁₋₅)₂; sau:

b) R^1 este H, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -alcoxi C_{1-5} , $-(CH_2)_3-OH$, $-(CH_2)_{1-2}-O$ -alchil C_{1-5} , $-C(CH_3)_2OCH_3$, sau $-CH(CH_3)OCH_3$; sau:

c) R^1 este -cicloalchil C_{3-8} , $-(CH_2)$ -cicloalchil C_{3-8} , $-CH(CH_3)$ -cicloalchil C_{3-8} , NH-cicloalchil C_{3-8} , $-C(=O)NH$ -ciclopropil, $-C(=O)-NH$ -fenil, $-C(=O)$ -azetidinil, $-C(=O)$ -pirolidinil, azetidinil, fenil, benzil, oxetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, $-CH_2$ -pirazinil, furanil, tienil, sau piridinil, în care inelele -cicloalchil C_{3-8} , fenil, oxetanil, azetidinil, și piridinil sunt fiecare în mod independent substituiți opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , $-C_1$ -haloalcoxi, $-OH$, și $-C(=O)O$ alchil C_{1-5} ; sau:

d) R^1 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, 1-fluorociclopropil, 3-fluorociclobutil, ciclopropanol, 2-furil, 3-metiloxetan-3-il, 2-tetrahidrofuran-3-il, tetrahidropiran-4-il, 2-tienil, ciclopentilmetil, pirazin-2-ilmetil, $-C(=O)NH$ -ciclopropil, $-C(=O)-NH$ -fenil, $-C(=O)$ -azetidinil, $-C(=O)$ -pirolidinil, sau NH-ciclohexil; sau:

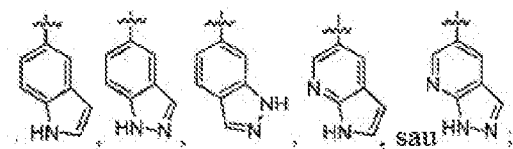
e) R^1 este -cicloalchil C_{3-8} , fenil, $-CH_2$ -fenil, sau piridil, în care fiecare fenil, $-CH_2$ -fenil, sau piridil este substituit opțional cu 1-3 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -haloalcoxi C_{1-5} , și $-OH$; sau:

f) R^1 este fenil, 2-clorofenil, 4-fluorofenil, 4-(difluorometil)fenil, 4-(trifluorometil)fenil, 4-(trifluorometoxi)fenil, 4-fluoro-3-metil-fenil, *p*-tolil, *m*-tolil, piridil, 2-cloro-4-piridil, 2-bromo-4-piridil, 2-fluoro-4-piridil, 2-[^{19}F]fluoro-4-piridil, 2-[^{18}F]fluoro-4-piridil, 5-fluoro-2-piridil, 6-fluoro-3-piridil, sau piridin-2-ol; sau:

g) R^1 este -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , sau -cicloalchil C_{3-8} , în care -cicloalchil C_{3-8} este substituit opțional cu halo.

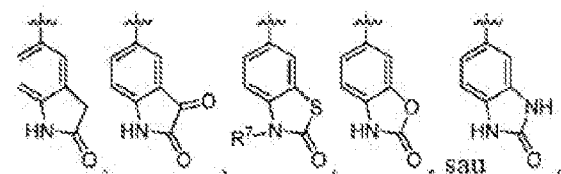
4. Compusul conform revendicării 1, în care:

a) R^2 este



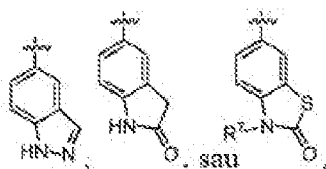
e de cap;
constand din: halo, -alchil C_{1-5} , -alchenil C_{1-5} , $-CN$, $-OH$, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)$ alchil C_{1-5} , și fenil; sau:

b) R^2 este



în care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -alchenil C_{1-5} , $-CN$, $-OH$, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)O$ alchil C_{1-5} , și fenil; și R^7 este H sau $-CH_3$; sau:

c) R^2 este



în care fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: halo, -alchil C_{1-5} , -alchenil C_{1-5} , -CN, -OH, $CH=CHCH_2OH$, $-(CH_2)_3COH$, $C(=O)O$ alchil C_{1-5} , și fenil; și R^7 este H sau $-CH_3$; sau:

d) R^2 este 1H-indazol-3-ol, 1H-indazol-5-il, 1H-indazol-6-il, 3-bomo-1H-indazol-5-il, 3-fluoro-1H-indazol-5-il, 1H-indazol-3-carbonitril, (E)-3-(1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol, (1H-indazol-7-il)propan-1-ol, 4-cloro-1H-indazol-6-il, 4-metil-1H-indazol-6-il, 7-bromo-1H-indazol-5-il, 7-fenil-1H-indazol-5-il, 7-propil-1H-indazol-5-il, 5-metil 1H-indazol-7-carboxilat, 1H-indazol-1-carboxilat de *terț*-butil, 1H-indol-5-il, 1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il, sau 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il; sau:

e) R^2 este indolin-2-onă, 7-metil-indolin-2-onă, 7-fluoro-indolin-2-onă, 7-cloro-indolin-2-onă, indolin-2,3-dionă, 1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă, 1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă, 3H-1,3-benzoxazol-2-onă, 4-fluoro-3H-1,3-benzoxazol-2-onă, 4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-onă, 3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă, sau 4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă; sau:

f) R^2 este 1H-indazol-3-ol, 1H-indazol-5-il, 3-bomo-1H-indazol-5-il, 3-fluoro-1H-indazol-5-il, 1H-indazol-3-carbonitril, (E)-3-(1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol, (1H-indazol-7-il)propan-1-ol, 7-bromo-1H-indazol-5-il, 7-fenil-1H-indazol-5-il, 7-propil-1H-indazol-5-il, 5-metil 1H-indazol-7-carboxilat, 1H-indazol-1-carboxilat de *terț*-butil, indolin-2-onă, 7-metil-indolin-2-onă, 7-fluoro-indolin-2-onă, 7-cloro-indolin-2-onă, 3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă, 3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă, sau 4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă.

5. Compusul conform revendicării 1, în care R^3 este H, halo, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , -OCH $_3$, -NH $_2$, -N(CH $_3$) $_2$, sau -OH.

6. Compusul conform revendicării 1, în care R^4 este H, fluoro sau $-CH_3$.

7. Compusul conform revendicării 1, în care R^5 este H, -OH, -alchil C_{1-5} , -haloalchil C_{1-5} , sau -haloalcoxi C_{1-5} ; preferabil în care R^5 este H.

8. Compusul conform revendicării 1, în care R^6 este H.

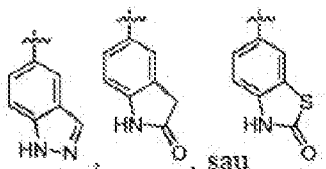
9. Compusul conform revendicării 1, în care R^7 este H.

10. Compusul conform revendicării 1, în care:

a) X este N;

R^1 este H, alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , fenil, sau cicloalchil C_{3-8} , în care cicloalchil C_{3-8} și fenil sunt fiecare în mod independent substituiți opțional cu 1-3 substituenți halo;

R^2 este

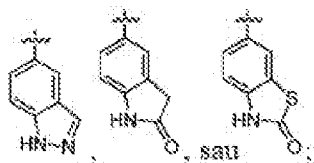


și

R^3 este H, alchil C_{1-5} , sau haloalchil C_{1-5} ; sau:

b) X este CR ^{6} , unde R^6 este H;

R_1 este H, alchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , fenil, sau cicloalchil C_{3-8} , în care cicloalchil C_{3-8} și fenil sunt fiecare în mod independent substituiți opțional cu 1-3 substituenți halo;
 R^2 este



fiecare R^2 este în mod independent substituit opțional cu halo, și -alchil C_{1-5} ;
 R^3 este H, alchil C_{1-5} , sau haloalchil C_{1-5} ; și
 R^4 este H.

11. Un compus selectat dintre

a) grupul constând din:

- 3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
- 3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină;
- 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 5-Cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
- 2-(2-Clorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 3-(1H-Indazol-5-il)-6-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 5-Cloro-2-ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
- 5-(5-metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indazol-1-carboxilat de *tert*-butil;
- 3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
- 6-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-(5-Fluoro-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-(5-Metil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-(5-Metoxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă;
- 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
- 5-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 6-[2-(4-Fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
- 6-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 3-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
- 6-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-(6-Fluoro-3-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[5-Cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-(5-Bromo-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 5-(2-Fenilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
- 5-[2-(4-Fluorofenil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 5-[2-Fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 5-[5-Fluoro-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
- 6-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
- 6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

5-[2-Metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Ciclohexil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

(racemic)-5-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[5-(Trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-(Ciclopentilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Benzil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-(Pirazin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-terț-Butil-3-(1H-indol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2-Ciclopentil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-terț-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;

5-[2-(4-Fluorofenil)-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

6-[2-Fenil-5-(1-piperidil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-(5-Morfolino-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[5-(Dimetilamino)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-(5-(Difluorometil)-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;

6-[2-[4-(Difluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[7-(Difluorometil)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-(7-Izopropil-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-(2-(4-Fluorofenil)-5-(hidroximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;

6-(2-(4-Fluorofenil)-7-hidroxi-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;

5-(2-(3-Hidroxipropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

5-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

5-[2-(3-Metiloxetan-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-(2-Metoxietil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

2-Ciclobutil-5-ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;

5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;

6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;

Azetidin-1-il-[3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metanonă;

6-[5-Amino-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

5-[2-(1-Etilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

3-(1H-Indazol-5-il)-N-fenil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;

5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;

5-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2-tienil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-(2-Furil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-(5-Cloro-2-ciclopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;

(racemic)-5-[2-sec-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-(2,2-Dimetilpropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

3-(1H-Indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 (racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 (racemic)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclopentil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidrobenzimidazol-2-onă;
 6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 2-terf-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 6-(5-Hidroxi-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Etoxi-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 1-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]ciclopropanol;
 2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 (R/S)-2-(1-fluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-terf-Butil-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(m-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(p-tolil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-N,N-dimetil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
 3-(1H-Indazol-5-il)-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
 N-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 N-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină;
 N-Ciclohexil-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-amină;
 6-[2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-(2-Ciclobutil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-(2-Ciclopropil-7-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-(2-Ciclopropil-5-metil-7-morfolino-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 5-Cloro-2-ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-7-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 5-[2-Ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 5-[5-(Difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 6-[5-Metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-(2-Ciclopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-(2-Izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-(2-Ciclobutil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 3-(1H-Indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)-5-metilsulfanil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol;

2-Ciclopropil-3-(1H-indazol-5-il)-5-metoxi-imidazo[4,5-b]piridină;
 6-[2-Etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 6-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 6-[2-Tetrahidropiran-4-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 (R/S)-6-[2-Tetrahidrofuran-3-il-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 6-[2-(Etoximetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 6-[2-*terf*-Butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[2-(3-Fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 (R)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 (S)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-sec-butil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(5-Fluoro-2-piridil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-5-izopropil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-*terf*-Butil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;
 [3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirolidin-1-il-metanonă;
 2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 4-[2-(4-Fluorofenil)-3-(1H-indol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[2-[4-(Trifluorometil)fenil]imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]azetidin-1-carboxilat de *terf*-butil;
 5-[2-(Azetidin-3-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 5-(2,5-Dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2-onă;
 2-Ciclopentil-3-(1H-indol-5-il)-5-piperazin-1-il-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-[3-(2-Oxoindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil;
 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 6-(2-Ciclobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-metilbenzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
 3-(7-3H-1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Fenil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 2,5-Bis(trifluorometil)-3-(7-vinil-1H-indazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 6-(5-(Trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
 3-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-Cloro-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-Etil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(4-Fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Etoxi-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclopropil-3-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Oxido-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-7-ium-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 6-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-Ciclobutil-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(2-Etil-5-metil-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)indolin-2,3-dionă;
 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(1,1-Difluoroetil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;

2,5-Bis(difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 N-(2-Fluoroetil)-2-izopropil-N-metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-amină;
 5-[2-(2-Fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2,3-dionă;
 3-[3-(2,3-Dioxindolin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]propanoat de metil;
 2-(2-Fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-(2-fluoroetoxi)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 (E)-3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-il)-1H-indazol-7-il)prop-2-en-1-ol;
 3-(5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-il)propan-1-ol;
 3-(7-Propil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 (E)-3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)prop-2-en-1-ol;
 3-(3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)propan-1-ol;
 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-propil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 4-[3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-ol;
 3-(1H-Indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(difluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(4-fluorofenil)imidazo[4,5-b]piridină;
 6-[7-Morfolino-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 4-[3-(1H-Indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-7-il]morfolină;
 2-(1,1-Difluoropropil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 6-[2-(1,1,2,2,2-Pentafluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;
 3-(3-Fluoro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 6-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 6-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 2-Metoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Etoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 5-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 3-(1H-Indazol-5-il)-2-(metilsulfonilmetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(3-Fluorociclobutil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluorociclobutil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(1-Metoxi-1-metil-etil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(1,1-Difluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(1-Fluoro-1-metil-etil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 (*R)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 (*S)-2-(1-Fluoroetil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluorociclopropil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-(1-Fluorociclopropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(1H-Indazol-5-il)-N-izopropil-N-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-2-carboxamidă;

2-(2-Cloro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-(Difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(2-fluoro-4-piridil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(4-Cloro-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

6-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metil-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-cloro-indolin-2-onă;

7-Cloro-5-[2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-(Difluorometil)-2-izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-metil-imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;

5-[2-(1,1-Difluoroetil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-metil-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-cloro-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;

6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-fluoro-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;

5-[2,5-bis(Trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil;

5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-7-carboxilat de metil;

2-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;

5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă;

3-(4-Metil-1H-indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-4-bromo-3H-1,3-benzoxazol-2-onă;

3-(1H-Indazol-6-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă;

3-(1H-Pirol[2,3-b]piridin-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-carbonitril;

5-[2-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1H-indazol-3-ol;

6-[2-Ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

3-(3-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

7-Cloro-5-[2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-fluoro-2-izopropil-imidazo[4,5-b]piridină;

5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-1,3-dihidropirol[2,3-b]piridin-2-onă;

2-Izopropil-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-Izopropil-3-(1H-pirol[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Alil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-(Prop-1-en-2-il)-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-ciclobutil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

7-Metil-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

5-[2-Izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-metil-indolin-2-onă;

2-Izopropil-3-(4-metil-1H-indazol-6-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

7-Cloro-5-[2-metil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;

3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-etil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;

2-Etil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 7-Metil-5-[2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă;
 2-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(1H-Indazol-5-il)-5-(2-piridil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-Ciclopropil-5-(difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(Difluorometil)-2-(4-fluorofenil)-3-(1H-indazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-fenil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-[5-(Difluorometil)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-7-fluoro-indolin-2-onă;
 5-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-metil-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Bromo-1H-indazol-5-il)-2-(2-fluoro-4-piridil)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(2-(Hidroximetil)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
 (1-(1H-Indazol-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-il)metanol;
 7-Metil-5-(2-metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 5-(2-Izopropil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-1H-indazol;
 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-pirol[2,3-b]piridină;
 5-[6-(Difluorometil)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
 1-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
 5-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
 6-[2-(Difluorometil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă;
 7-Cloro-5-(2-metilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-3-ol;
 3-(Difluorometil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
 6-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;
 5-(2-Izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metoxi-pirol[2,3-b]piridină;
 2-(4-Fluorofenil)-1-indolin-5-il-pirol[2,3-b]piridină;
 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;
 5-[3-Bromo-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[2-(4-Fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirol[2,3-b]piridină;
 5-[3-Bromo-6-fluoro-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[6-Fluoro-2-(4-fluorofenil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 1-(1H-Indol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
 5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 7-Metil-5-(2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 5-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-1H-indazol;
 6-(2-Metil-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)benzo[d]tiazol-2(3H)-onă;
 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-pirol[2,3-b]piridină;
 7-Cloro-5-(2-izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 5-(2-Izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
 5-(2-Ciclopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
 5-(2-Izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-(2-izopropilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-(2-izopropil-6-metil-pirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-(2-metilpirol[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-[2-metil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 (R,S)-7-Fluoro-5-[2-tetrahidrofuran-3-il-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-[2-(metoximetil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
 (R,S)-5-[2-(1-Metoxietil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-[2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 2-Izopropil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
 2-(3-Fluoropropil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
 1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluoropropil)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;
 2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridină;

1-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
 2-Metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-b]piridină;
 1-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
 7-Metil-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 7-Fluoro-5-(6-metilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 5-(2-Ciclopropil-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)indolin-2-onă;
 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-metil-pirolo[2,3-b]piridină;
 5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[6-Cloro-2-(4-fluorofenil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[2-(4-Fluorofenil)-6-metoxi-pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 6-Cloro-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
 6-*terf*-Butoxi-2-(4-fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
 2-(4-Fluorofenil)-1-(1H-indol-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
 1-(1H-Indol-5-il)-2-fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
 5-[3-Bromo-2-ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 6-Metil-2-fenil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)pirolo[2,3-b]piridină;
 2-Izopropil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
 2-Metil-1-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-5-il)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridină;
 5-(3-Bromo-6-metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
 5-[3-Bromo-2-izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
 5-[3-Bromo-2-metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[2-Fenil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[2-(4-Fluorofenil)-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 5-(6-Metil-2-fenil-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
 5-[2-Metil-6-(trifluorometil)pirolo[2,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidropirolo[2,3-b]piridin-2-onă;
 5-(2-Etilpirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metil-indolin-2-onă;
 (*R)-2-(*sec*-Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 (*S)-2-(*sec*-Butil)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 (*R)-2-(*sec*-Butil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 (*S)-2-(*sec*-Butil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 (*R)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 (*S)-3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-fluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(ciclopropilmetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-propil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(metoximetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izobutil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(1,1-Difluoropropil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2,6-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(5-Fluoro-2-izopropil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
 5-(6-(Difluorometil)-2-metil-1H-pirolo[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;

1-(7-Metil-2-oxoindolin-5-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-carbaldehidă;
 2-(2-Cloro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(2-Bromo-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(2-¹⁹Fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 2-(2-[¹⁸F]fluoro-4-piridil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia; sau:

b) grupul constând din:

3-(7-Etil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Izopropil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(2,5-Bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-1H-indazol-7-carbonitril;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-6-metil-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metil-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 7-Metil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-izopropil-7-metil-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-7-metoxi-2,5-bis(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-ciclopropiletil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(1-metilciclopropil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-2-(1-metoxietil)-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 6-Cloro-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 3-(7-Cloro-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridină;
 5-(4-(Dimetilamino)-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
 5-(4-(Azetidină-1-il)-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă;
 5-(4-Metoxi-2-metil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă; și
 5-(2,4-Dimetil-1H-pirol[2,3-b]piridin-1-il)-7-metilindolin-2-onă; și
 săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora.

12. Un compus conform revendicării 11, în care compusul este:

a) 5-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]indolin-2-onă, și
 săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

b) 2-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină,
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

c) 3-(1H-Indazol-5-il)-2-izopropil-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină,
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

d) 6-[2,5-Bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridin-3-il]-3H-1,3-benzotiazol-2-onă,
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora sau:

e) 2-Izopropil-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină,
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

f) 2-(Difluorometil)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-5-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină, și
 săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

g) 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2,5-bis(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină,
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

h) 7-Fluoro-5-[2-izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]indolin-2-onă;
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

i) 5-(Difluorometil)-3-(1H-indazol-5-il)-2-(trifluorometil)imidazo[4,5-b]piridină;
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora; sau:

j) 5-[2-Izopropil-6-(trifluorometil)pirol[2,3-b]piridin-1-il]-7-metil-indolin-2-onă;
 și săruri acceptabile farmaceutic, N-oxizi sau solvați ai acestora.

13. O compoziție farmaceutică cuprinzând:

(A) o cantitate eficientă de cel puțin un compus în conformitate cu revendicarea 1; sau o sare acceptabilă farmaceutic, N-oxizi sau solvat a acestuia; și

(B) cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

14. O compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă de cel puțin un compus din revendicările 12 i) sau 12 j) și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

15. Un compus în conformitate cu revendicarea 1; sau o sare acceptabilă farmaceutic, N-oxid sau solvat al acestora din compușii cu Formula (I), pentru utilizare în tratarea unui subiect care suferă de, sau este diagnosticat cu o boală, tulburare, sau afecțiune medicală mediată de activitatea receptorului AMPA, tratamentul menționat cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente din compusul cu Formula (I) menționat; în care:

a) boala, tulburarea, sau afecțiunea medicală mediată de receptorul AMPA este selectată dintre ischemie cerebrală, leziune a capului, leziune a măduvei spinării, boală Alzheimer, boală Parkinson, scleroză laterală amiotrofică (ALS), coree Huntington, tulburare nervoasă în SIDA, epilepsie, tulburare mentală, tulburare de mobilitate, durere, spasticitate, tulburare nervoasă de la toxine din alimente, diferite boli neurodegenerative, diferite boli mentale, durere cronică, migrenă, durere în cancer, neuropatie diabetică, encefalită, encefalomielită diseminată acută, polineuropatie demielinizantă acută (sindrom Guillain Barre), polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, scleroză multiplă, boală Marchifava-Bignami, mielinoliză pontină centrală, sindrom Devic, boală Balo, mielopatie HIV sau HTLV, leucoencefalopatie multifocală progresivă, o tulburare demielinizantă secundară (de exemplu, lupus eritematos al SNC, poliarterită nodoasă, sindrom Sjogren, sarcoidoză, și vasculită cerebrală izolată), schizofrenie, schizofrenie prodromală, tulburare cognitivă, depresie, tulburări de anxietate, depresie anxioasă, și tulburare bipolară; sau:

b) boala, tulburarea, sau afecțiunea mediată de receptorul AMPA este depresie, tulburare de stres post traumatic, epilepsie, schizofrenie, schizofrenie prodromală, sau o tulburare cognitivă.