



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 260**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04787262 .7**

(96) Fecha de presentación : **30.09.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1670796**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

(54)

Título: **Derivados de imidazopiridinas como inhibidores de NO-sintasa inducible.**

(30)

Prioridad: **01.10.2003 EP 03022046**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73)

Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

(72)

Inventor/es: **Ulrich, Wolf-Ruediger;**
Fuchss, Thomas;
Martin, Thomas;
Boer, Rainer;
Strub, Andreas;
Eltze, Manfred y
Lehner, Martin

(74)

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 308 260 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopiridinas como inhibidores de NO-sintasa inducible.

5 Campo de aplicación de la invención

La invención se refiere a nuevos derivados de imidazopiridinas, que se usan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

10 Antecedentes técnicos conocidos

En la Solicitud de patente alemana DE 2504252 y en la Solicitud de patente europea EP 0125756 se describen derivados de 3H-imidazo[4,5-b]piridinas con actividad contra úlceras.

15 La Solicitud Internacional WO 0049015 describe compuestos de piridina con actividad inhibidora sobre la producción de óxido nítrico.

Descripción de la invención

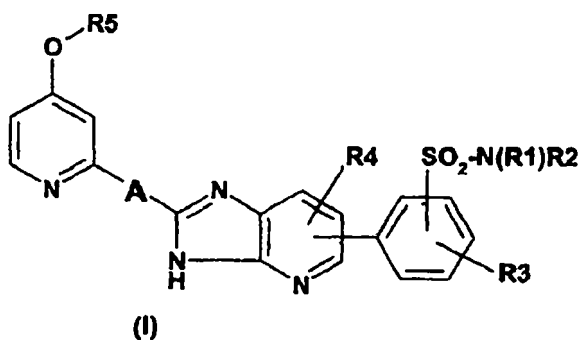
20 Se ha encontrado ahora que los nuevos derivados de imidazopiridinas sustituidas con aminosulfonilfenilo, que se describen con mayor detalle más abajo, tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

La invención se refiere así, en una primera realización (realización a), a compuestos de fórmula I

25

30

35



40

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

45 R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor;

o en la que

50

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

55

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino,

R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4 o alquilo de C1-4, y

60

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

65

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

ES 2 308 260 T3

Het es un anillo o un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado, completamente saturado o parcialmente insaturado, formado por

un primer constituyente que es un anillo heterocíclico B no aromático, completamente saturado, monocíclico, de 3 a 7 miembros,

anillo heterocíclico B el cual comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

y anillo heterocíclico B el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo,

y, opcionalmente, condensado a dicho primer constituyente,

un segundo constituyente que es un anillo bencénico,

y anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R22 sobre otro átomo de carbono anular, y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con un grupo etilendioxi, y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular,

en el que

R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 o fenilcarbonilo,

R22 es alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C2-4, fenilo, pirimidilo, piridilo, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

R4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R5 es alquilo de C1-4,

A es alquileno de C1-4;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

La invención se refiere, en una segunda realización (realización b), a compuestos de fórmula I,

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino,

R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

ES 2 308 260 T3

R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado, de 3 a 10 miembros, que comprende un total de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y que está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular y/o con R22 sobre un átomo de carbono anular adicional y/o con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular, en el que

R21 es alquilo de C1-4, alcoxi C1-4 o fenilcarbonilo,

R22 es alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C2-4, fenilo, pirimidilo, piridilo, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

R4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R5 es alquilo de C1-4,

A es alquilenos de C1-4;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Alquilo de C1-4 es un radical alquílico de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son el radical butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y, particularmente, etilo y metilo.

Alquilo de C2-4 es un radical alquílico de cadena lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son el radical butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y, particularmente, etilo.

Alquilenos de C1-4 es un radical alquilénico de cadena lineal que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar en este contexto son los radicales metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y tetrametileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Alcoxi de C1-4 es un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un radical alquílico de cadena lineal o ramificado, que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Radicales alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono que se pueden mencionar en este contexto son, por ejemplo, los radicales butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi y, particularmente, etoxi y metoxi.

Cicloalquilo de C3-7 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los cuales se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

Cicloalquil C3-7-metilo representa un radical metilo, que está sustituido con uno de los radicales cicloalquílicos de C3-7 mencionados anteriormente. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

Halógeno, dentro del significado de la presente invención, es bromo, o preferiblemente cloro o flúor.

Alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor es, por ejemplo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, y, en particular, los radicales 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluoro-

ES 2 308 260 T3

rometoxi y difluorometoxi, de los cuales se prefiere el radical difluorometoxi. “Predominantemente” a este respecto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxi de C1-4 están sustituidos por átomos de flúor.

5 Alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4 representa uno de los radicales alquilo de C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxi de C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-(metoxi)etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$), 3-(metoxi)propilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$), 2-(etoxi)etilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) y 2-(isopropoxi)etilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

10 Hidroxi-alquilo de C2-4 representa uno de los radicales alquilo de C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un radical hidroxilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

15 Los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino contienen, además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo de C1-4 mencionados anteriormente. Los radicales preferidos son los di-alquil C1-4-amino, especialmente el radical dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

20 Mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C2-4 representa uno de los radicales alquilo de C2-4 antes mencionados que está sustituido con uno de los radicales mono- o di-alquil C1-4-amino antes mencionados. Un ejemplo que se puede mencionar es el radical 2-(dimetilamino)etilo.

 Fenil-alquilo de C1-4 representa uno de los radicales alquilo de 1-4 antes mencionados, el cual está sustituido con un radical fenilo. Ejemplos que se pueden mencionar son los radicales fenetilo y bencilo.

25 Alquil C1-4-carbonilo es un grupo carbonilo al que está enlazado uno de los radicales alquilo de 1-40 antes mencionados. Un ejemplo es el radical acetilo [$\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$].

 N-óxido representa el N-óxido sobre la piridina, que está sustituida con -OR5.

30 Het se refiere, en un primer aspecto (aspecto a), a un anillo monocíclico, o bicíclico condensado, completamente saturado o parcialmente insaturado, o a un sistema anular formado por

 un primer constituyente que es un anillo heterocíclico B no aromático, completamente saturado, monocíclico, de 3 a 7 miembros,

35 anillo heterocíclico B el cual comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

 y anillo heterocíclico B el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo,

40 y, opcionalmente, condensado a dicho primer constituyente,

 un segundo constituyente que es un anillo bencénico,

45 y anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular,

 y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R22 sobre otro átomo de carbono anular,

 y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con un grupo etilendioxi,

50 y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular.

 Ejemplos de Het según el aspecto a pueden incluir, pero no están limitados a, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, y los derivados oxo sustituidos de los ejemplos mencionados anteriormente, tales como, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo, 2,6-dioxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, o 5-oxo-1,4-diazepanilo, así como también S-óxido de tiomorfolina o S,S-dióxido de tiomorfolina, y los derivados benzocondensados de los ejemplos mencionados anteriormente, tales como, por ejemplo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo.

60 Como se usa aquí, el término “oxo” forma un resto de carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto de sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre, y un resto de sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

65 Het se refiere, en un segundo aspecto (aspecto b), que es una realización del aspecto a, a un radical anular heterocíclico, saturado o parcialmente saturado, de 3 a 10 miembros, que comprende en total 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con R21 en un átomo de carbono anular, y/o con R22 en otro átomo de carbono anular, y/o con R23 en átomo de nitrógeno anular.

ES 2 308 260 T3

Los radicales Het ejemplares según el aspecto b pueden estar opcionalmente sustituidos con R21 y/o R22 y/o R23, y pueden incluir, sin estar restringidos a ellos, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperan-1-ilo, indolin-1-ilo, isoindolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, 1,4-diazepan-5-on-1-ilo, piperazin-3-on-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo.

En este contexto, como ejemplos más detallados para Het según el aspecto b, se pueden mencionar, sin estar restringidos a ellos, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo. Adicionalmente, como ejemplos más detallados para Het según el aspecto b, se pueden mencionar también, sin estar restringidos a ellos,

piperidin-1-ilo sustituido con R21,

preferiblemente en el que

R21 es alquilo de C1-4 o fenilcarbonilo,

tal como, por ejemplo, 4-metil-piperidin-1-ilo, o 4-benzoil-piperidin-1-ilo;

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo sustituido con R21 y/o R22, preferiblemente en el que

R21 es alcoxi de C1-4, y

R22 es alcoxi de C1-4,

tal como, por ejemplo, 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, o 6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo;

piperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N,

adecuadamente en el que

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C2-4, fenilo, pirimidilo, piridilo, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4, y

R232 es halógeno o alquilo de C1-4,

y preferiblemente en el que

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4, y

R232 es halógeno o alquilo de C1-4,

tal como, por ejemplo, 4-N-metil-piperazin-1-ilo, 4-N-etil-piperazin-1-ilo, 4-N-bencil-piperazin-1-ilo, 4-N-(2-fenetil)-piperazin-1-ilo, 4-N-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo, 4-N-acetil-piperazin-1-ilo, 4-N-fenil-piperazin-1-ilo, 4-N-(3,5-diclorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-N-(4-cianofenil)-piperazin-1-ilo, 4-N-(4-metilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-N-(2-metilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-N-(2,4-dimetilfenil)-piperazin-1-ilo, o 4-N-(2,6-dimetilfenil)-piperazin-1-ilo;

1,4-diazepan-5-on-1-ilo sustituido con R23 en 4-N,

preferiblemente en el que

R23 es alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4,

tal como, por ejemplo, 4-N-metil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4-N-etil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 4-N-bencil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo; u

ES 2 308 260 T3

homopiperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N,

n preferiblemente en el que

5 R23 es alquilo de C1-4,

tal como, por ejemplo, 4-N-metil-homopiperazin-1-ilo,

10 Las sales adecuadas para compuestos de la fórmula I son -dependiendo de la sustitución- todas las sales de adición de ácidos, o todas las sales con bases. Se puede hacer mención particular de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacológicamente tolerables que habitualmente se usan en farmacia. Las apropiadas son, por un lado, sales de adición de ácidos insolubles en agua, y particularmente solubles en agua, con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, 15 ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, siendo empleados los ácidos en la preparación de sales -dependiendo de si está implicado un ácido monobásico o polibásico, y dependiendo de qué sal se desee- en una relación equimolar cuantitativa o en una diferente de ésta.

20 Por otro lado, también son adecuadas sales con bases -dependiendo de la sustitución. Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o de guanidinio, empleándose las bases, aquí también, en la preparación de las sales, en una relación equimolar cuantitativa o en una diferente de ésta.

25 Las sales farmacológicamente intolerables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos del procedimiento durante la preparación a una escala industrial de los compuestos de acuerdo con la invención, se convierten en sales farmacológicamente tolerables por procedimientos conocidos para la persona experta en la técnica.

30 De acuerdo con el conocimiento de un experto, los compuestos de la invención, así como sus sales, pueden contener, por ejemplo cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, están incluidos dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula I, así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula I.

35 Una persona experta en la técnica sabe, basándose en su conocimiento experto, que los compuestos según esta invención pueden existir, con respecto al anillo imidazo condensado, en diferentes formas tautómeras, tales como, por ejemplo, en la forma 1-H o, preferiblemente, en la forma 3-H, que se muestra en la fórmula I. La invención incluye todos los tautómeros concebibles, en forma pura así como también en cualquier relación de mezclamiento. Particularmente, la presente invención incluye los 1-H- y, preferiblemente, 3-H-tautómeros puros, así como también 40 en cualquiera de sus mezclas.

Los compuestos según la realización a de esta invención que merecen ser mencionados son los compuestos de fórmula I, en la que

45 R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

50 R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o en la que

55 R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino,

R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

60 R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

65

ES 2 308 260 T3

en la que

R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es un anillo o un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado, completamente saturado o parcialmente insaturado, formado por

un primer constituyente que es un anillo heterocíclico B no aromático, completamente saturado, monocíclico, de 3 a 7 miembros,

anillo heterocíclico B el cual es piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, piperidina, pirrolidina o azetidina,

y anillo heterocíclico B el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo,

y, opcionalmente, condensado a dicho primer constituyente,

un segundo constituyente que es un anillo bencénico,

y anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R22 sobre otro átomo de carbono anular,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con un grupo etilendioxi,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular,

en el que

R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, o fenilcarbonilo,

R22 es alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

R4 es hidrógeno, o alquilo de C1-4,

R5 es metilo,

A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos según la realización b de esta invención que merecen ser mencionados son los compuestos de fórmula I, en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino, y

ES 2 308 260 T3

- R12 es halógeno, o
- R11 es halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino, y
- 5 R12 es alquilo de C1-4,
- R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y
- 10 R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o
- R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que
- 15 Het está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular, y/o con R22 sobre otro átomo de carbono anular, y/o con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular, y es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, indolin-1-ilo, isoindolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, 1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, en el que
- 20 R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 o fenilcarbonilo,
- R22 es alcoxi de C1-4,
- 25 R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que
- R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,
- 30 R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y
- R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor;
- 35 R4 es hidrógeno,
- R5 es metilo,
- A es etileno;
- 40 las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos según la realización a de esta invención que merecen ser más mencionados son compuestos de fórmula I,

en la que

- 50 R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,
- R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y
- R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o
- 55 en la que
- R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que
- 60 R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino,
- R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,
- R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y
- 65 R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

ES 2 308 260 T3

en la que

R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidínilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo o S,S-dioxotiomorfolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo o di-(alcoxi de C1-4)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o piperidinilo sustituido con etilendioxi o con R21, o 4N-(R23)-piperazinilo o 4N-(R23)-homopiperazinilo, o 4N-(H)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo o 4N-(R23)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, en el que

R21 es alquilo de C1-4, o fenilcarbonilo,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

R4 es hidrógeno, o alquilo de C1-4,

R5 es metilo,

A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Los compuestos según la realización b de la invención que merecen ser más mencionados son compuestos de fórmula I, en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino, y

R12 es halógeno, o

R11 es halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino, y

R12 es alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

R3 es halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, o, particularmente, hidrógeno; o

R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es piperidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo sustituido con R21, en el que

R21 es alquilo de C1-4 o fenilcarbonilo, o

Het es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con R21 y R22, en el que

ES 2 308 260 T3

- R21 es alcoxi de C1-4,
- R22 es alcoxi de C1-4, o
- 5 Het es piperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que
- R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que
- 10 R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,
- R232 es halógeno o alquilo de C1-4, o
- Het es 1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 1,4-diazepan-5-on-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que
- 15 R23 es alquilo de C1-4 o fenil-alquilo de C1-4, o
- Het es homopiperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que
- 20 R23 es alquilo de C1-4, o
- Het es morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, y
- 25 R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor;
- R4 es hidrógeno,
- R5 es metilo,
- 30 A es etileno;
- las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.
- 35 Los compuestos según la realización a de esta invención que merecen ser mencionados en particular son compuestos de fórmula I,
- en la que
- 40 R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,
- R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y
- 45 R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o
- en la que
- 50 R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que
- R11 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino, y
- R12 es halógeno, o
- 55 R11 es halógeno, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino, y
- R12 es alquilo de C1-4,
- 60 R2 es hidrógeno, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y
- R3 es hidrógeno; o
- en la que
- 65 R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

ES 2 308 260 T3

- Het es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo o S,S-dioxo-tiomorfolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo o di-(alcoxi de C1-4)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o piperidinilo sustituido con etilendioxi o con R21, o 4N-(R23)-piperazinilo o 4N-(alquil C1-4)-homopiperazinilo, o 4N-(H)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4N-(fenil-alquil C1-4)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo o 4N-(alquil C1-4)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo,
- 5 en el que
- R21 es alquilo de C1-4, o fenilcarbonilo,
- 10 R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que
- R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,
- 15 R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y
- R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y
- 20 en la que
- R4 es hidrógeno, o alquilo de C1-4,
- 25 R5 es metilo,
- A es etileno;
- las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.
- 30
- Los compuestos según la realización b de esta invención que merecen ser mencionados en particular son compuestos de fórmula I, en la que
- 35 R1 es metilo,
- R2 es metilo, y
- R3 es metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; o
- 40 R1 es ciclohexilo, bencilo, 2-hidroxietilo, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que
- R11 es metilo, metoxi o dimetilamino, y
- 45 R12 es cloro o flúor, o
- R11 es cloro, flúor, metoxi o dimetilamino, y
- R12 es metilo,
- 50 R2 es hidrógeno o metilo, o
- R1 y R2 son ambos 2-hidroxietilo, y
- 55 R3 es hidrógeno; o
- R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que
- 60 Het es piperidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo sustituido con R21, en el que
- R21 es metilo o fenilcarbonilo, o
- Het es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con R21 y R22; en el que
- 65 R21 es metoxi,

ES 2 308 260 T3

- R22 es metoxi, o
- Het es piperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que
- 5 R23 es metilo, etilo, bencilo, fenetilo, acetilo, 2-metoxietilo, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que
- R231 es cloro, ciano o metilo,
- 10 R232 es cloro o metilo, o
- Het es 1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 1,4-diazepan-5-on-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que
- R23 es metilo, etilo o bencilo, o
- 15 Het es homopiperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que
- R23 es metilo, o
- 20 Het es morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, y
- R3 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
- R4 es hidrógeno,
- 25 R5 es metilo,
- A es etileno;
- 30 las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

- Los compuestos según la realización de esta invención que merecen ser mencionados más en particular son compuestos de fórmula I,
- 35 en la que
- R1 es metilo,
- 40 R2 es metilo, y
- R3 es metilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; o
- en la que
- 45 R1 es ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, bencilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxi-etilo, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que
- R11 es metilo, metoxi, o dimetilamino, y
- 50 R12 es flúor, o
- R11 es flúor, cloro, metoxi, o dimetilamino, y
- 55 R12 es metilo,
- R2 es hidrógeno, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxi-etilo, o metilo, y
- R3 es hidrógeno; o
- 60 en la que
- R1 y R2 juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que
- 65 Het es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo o S,S-dioxo-tiomorfolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, di-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o dietoxi-1,2,3,4-te-

ES 2 308 260 T3

trahidroisoquinolinilo, o 4,4-etilendioxi-piperidinilo o 4 -(R21)-piperidinilo, o 4N-(R23)-piperazinilo o 4N-metil-homopiperazinilo, o 4N-(H)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4N-bencil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4N-metilo-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 4N-etil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo,

en el que

R21 es metilo, o fenilcarbonilo,

R23 es metilo, etilo, bencilo, fenetilo, acetilo, 2-metoxi-etilo, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es cloro, ciano o metilo, y

R232 es cloro, o

R231 es cloro, ciano o metilo, y

R232 es metilo, y

R3 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

en la que

R4 es hidrógeno, o metilo,

R5 es metilo,

A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

Una realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R5 es metilo.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que A es etileno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R5 es metilo y A es etileno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R4 es hidrógeno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R4 es metilo.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R4 es hidrógeno, R5 es metilo y A es etileno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R4 es metilo, -R5 es metilo y A es etileno.

Otra realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I en la que el resto aminosulfonilfenílico está enlazado a la posición 6 del sistema del anillo de imidazopiridina.

El sustituyente R3 y el radical aminosulfonílico de los compuestos según esta invención se pueden unir en la posición orto, meta o para, con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico se enlaza al sistema anular de imidazopiridina, con lo que una realización especial de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que el radical aminosulfonílico está unido en la posición meta o, particularmente, la para.

En este contexto, otra realización de los compuestos de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula I en la que R3 está unido en la posición orto o meta, y el radical aminosulfonílico está unido en la posición para, con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico se enlaza al sistema anular de imidazopiridina.

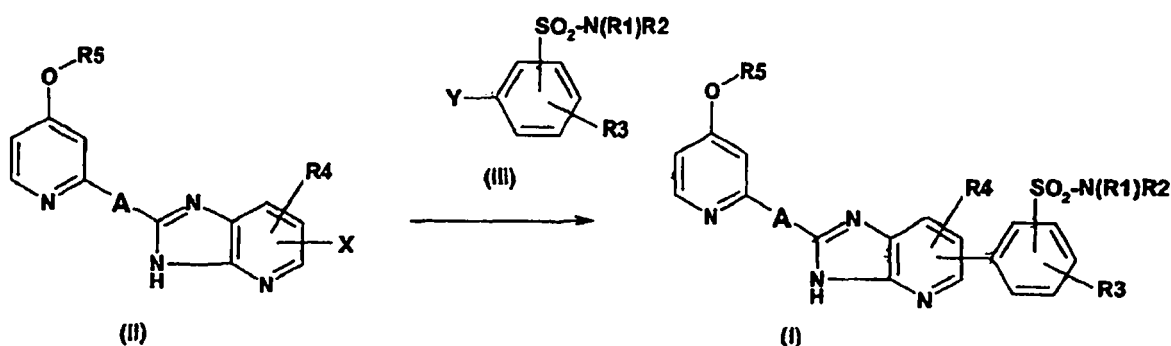
Los sustituyentes R11 y R12 de los compuestos según esta invención se pueden unir en la posición orto, meta o para, con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al átomo de nitrógeno.

Los sustituyentes R231 y R232 de los compuestos según esta invención se pueden unir en la posición orto, meta o para, con respecto a la posición de unión en la que el anillo fenílico está enlazado al átomo de nitrógeno anular.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener como se describe más abajo y se muestra en los siguientes esquemas de reacción, o como se especifica a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o similar o análogamente a los mismos.

De este modo, como se muestra en el esquema de reacción 1 a continuación, se hace reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R4, R5 y A tienen los significados dados anteriormente, y X es un grupo saliente adecuado, preferiblemente bromo o, particularmente, yodo, con ácidos borónicos o, particularmente, ésteres de ácidos borónicos (por ejemplo ésteres de pinacol) de fórmula III, en la que R1, R2 y R3 tienen los significados dados anteriormente, e Y es un grupo ácido borónico o, particularmente, un grupo éster de ácido borónico, adecuadamente un grupo éster de ácido borónico cíclico tal como, por ejemplo, el grupo éster de pinacol del ácido borónico, en condiciones apropiadas para que se produzca una reacción de Suzuki para dar compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4, R5 y A tienen los significados mencionados anteriormente.

Esquema de Reacción 1



De forma adecuada, la reacción de Suzuki se lleva a cabo como es conocido por la persona con pericia normal en la técnica, y/o de la manera como se describe más abajo y se especifica a título de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similarmente a los mismos.

Con más detalle, la reacción de Suzuki mencionada se puede llevar a cabo en disolventes orgánicos solos, por ejemplo en tolueno, benceno, dimetilformamida, o en disolventes etéreos (por ejemplo dimetoxietano o, en particular, dioxano) o alcohólicos, o en sus mezclas, o preferiblemente en una mezcla que comprende un disolvente orgánico (en particular dioxano) y agua, con una base orgánica (por ejemplo trietilamina) o preferiblemente inorgánica (por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de talio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, fluoruro de cesio o, en particular, carbonato de potasio) en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo un catalizador de níquel o, en particular, de paladio (por ejemplo Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ o, en particular, Pd(PPh₃)₄), y, opcionalmente, cloruro de litio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20° a 160°C, habitualmente 60° a 130°C, durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 24 horas. De forma ventajosa, los disolventes usados se desgasifican y la reacción se lleva a cabo en un gas protector.

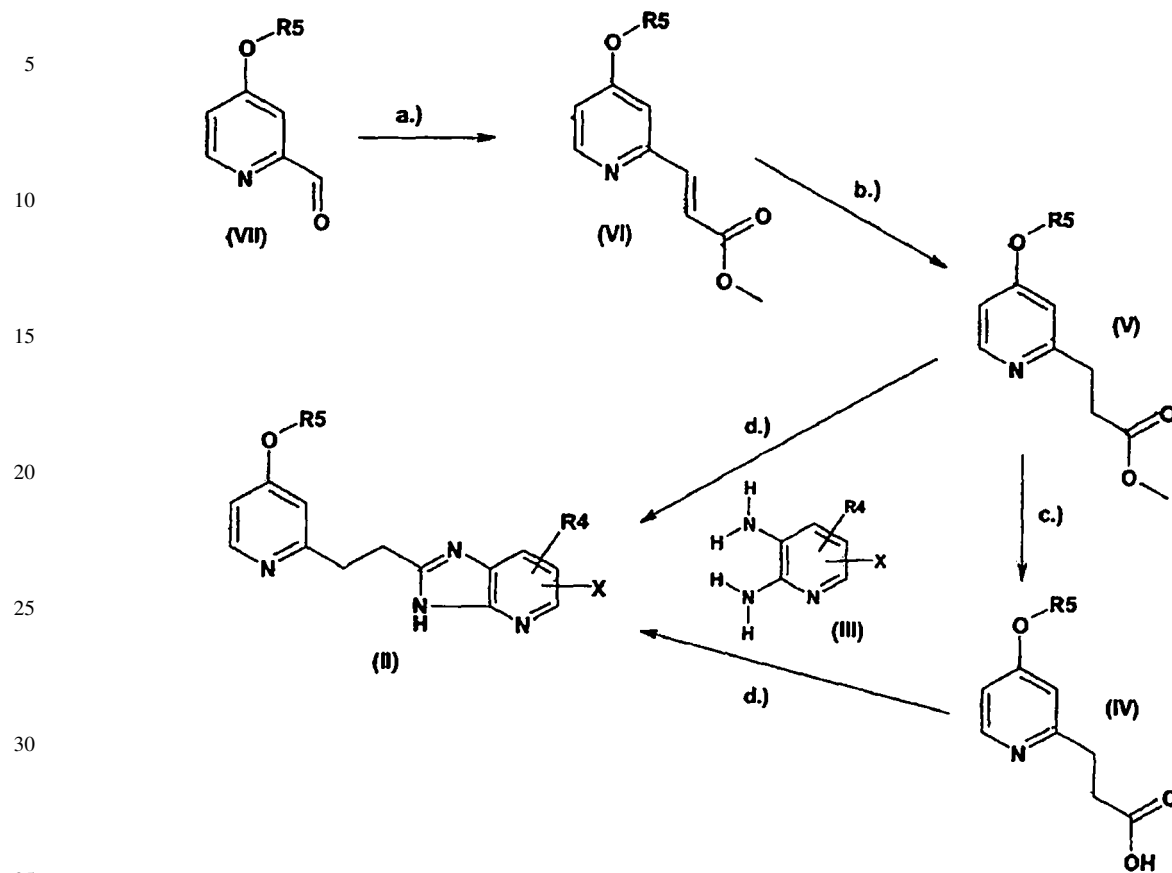
La reacción de Suzuki se describe, por ejemplo, en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4467, J. Org. Chem. 1999, 64, 1372 o Heterocycles 1992, 34, 1395. En Miyaura, N; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457, se puede encontrar un repaso general de los acoplamientos cruzados de Suzuki entre ácidos borónicos y haluros de arilo.

Los ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos (por ejemplo ésteres de pinacol) de fórmula III, en la que R1, R2, R3 e Y tiene los significados dados anteriormente, son conocidos o se pueden obtener de manera conocida en la técnica, o análoga o similarmente a compuestos conocidos. Los ésteres de ácidos borónicos (por ejemplo ésteres de pinacol) de fórmula III se pueden preparar, por ejemplo, como se describe en los siguientes ejemplos, partiendo de triflatos de fenilo o, particularmente, haluros de fenilo, preferiblemente los bromuros o yoduros, usando por ejemplo bis(pinacolato)-diboro en presencia de un catalizador de metal de transición, preferiblemente paladio. Opcionalmente, los ésteres de ácidos borónicos obtenidos se pueden aislar o, preferiblemente, se generan *in situ* y se usan en la reacción de Suzuki subsiguiente sin aislarlos.

Los compuestos de fórmula II, en la que R4, R5, X y A tienen los significados dados anteriormente, se obtienen de forma ejemplar descritos en los siguientes ejemplos, o como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2, o de forma similar o análogamente a los mismos.

En el siguiente esquema de reacción 2 se describe de forma ejemplar la síntesis de los compuestos de fórmula II, en la que R4, R5 y X tienen los significados dados anteriormente, y A es etileno.

Esquema de Reacción 2



a.) Sal potásica de malonato de monometilo/piperidina/piridina

b.) $H_2/Pd/C$ (10%) c.) NaOH d.) ácido polifosfórico

La cadena de carbono en la posición 2 de los compuestos de fórmula VII se prolonga, por ejemplo, mediante una condensación (con un derivado de ácido malónico) y una reacción de hidrogenación subsiguiente. Como alternativa, la cadena carbonada se puede prolongar usando la reacción de Wittig, seguido de una reacción de hidrogenación.

El 3-(4-alcoxi(C1-4)piridin-2-il)propionato de metilo (compuesto de fórmula V), o el ácido correspondiente (compuesto de fórmula IV), que se puede obtener de una manera conocida en la técnica, se convierte con un derivado de 2,3-diaminopiridina (compuesto de fórmula III) para dar los compuestos deseados de fórmula II.

En Ashimori *et al.*, Chem Pharm Bull 38, 2446-2458 (1990), por ejemplo, se describe la síntesis de 4-metoxipiridin-2-carbaldehído (compuesto de fórmula VII).

Los compuestos de fórmula VII también se pueden preparar partiendo del N-óxido de 4-nitro-2-picolina comercialmente disponible, mediante intercambio del grupo nitro con un grupo alcoxi C1-4. El N-óxido de 4-alcoxi (C1-4)-2-picolina se convierte entonces, vía una transposición y una etapa de oxidación, al 4-alcoxi (C1-4)-piridin-2-carbaldehído (compuesto de fórmula VII).

La síntesis del ácido 3-(4-metoxipiridin-2-il)propiónico (compuesto de fórmula IV) se describe en el párrafo Materiales de Partida.

Los compuestos de fórmula III, en la que R4 y X tienen los significados indicados anteriormente, son conocidos o se pueden preparar de manera conocida o análoga o similarmente a la preparación de compuestos conocidos en la técnica.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en sus sales, u, opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula I se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son conocidos por la persona experta en la técnica.

Los compuestos de fórmula I según esta invención se pueden convertir, opcionalmente, en sus N-óxidos, por ejemplo con la ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol, o con la ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano. La persona experta en la técnica está familiarizada, en base a su conocimiento experto, con las condiciones de reacción que son necesarias específicamente para llevar a cabo la N-oxidación.

La persona experta en la técnica sabe que, si hay un número de centros reactivos en un compuesto de partida o en un compuesto intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores a fin de permitir que la reacción transcurra específicamente en el centro de reacción deseado. En T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª Ed., o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000, se encuentra, por ejemplo, una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores sobradamente consolidados.

Las sustancias según la invención se aíslan y purifican de manera conocida *per se*, por ejemplo separando mediante destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía en columna sobre un material soporte adecuado.

Las sales se obtienen disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona como acetona, metiletilcetona, o metilisobutilcetona, un éter, como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como etanol, isopropanol) que contiene el ácido deseado, o al que entonces se le añade el ácido deseado. Las sales se obtienen filtrando, volviendo a precipitar, precipitando con un no disolvente para la sal de adición, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir, mediante basificación, en los compuestos libres, los cuales, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacológicamente no tolerables se pueden convertir en sales farmacológicamente tolerables.

De forma adecuada, las conversiones mencionadas en esta invención se pueden llevar a cabo análoga o similarmente a métodos que son familiares *per se* para la persona experta en la técnica, por ejemplo de la manera como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

La persona experta en la técnica sabe, en base a su conocimiento y en base a aquellas rutas sintéticas, que se muestran y describen en la descripción de esta invención, cómo encontrar otras posibles rutas sintéticas para los compuestos según esta invención. Todas estas posibles rutas sintéticas también son parte de esta invención.

Habiéndose descrito la invención con detalle, el alcance de la presente invención no se limita solamente a aquellas características o realizaciones descritas. Como será manifiesto para las personas expertas en la técnica, se pueden realizar modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones a la invención descrita basándose en el conocimiento de la técnica y/o, particularmente, basándose en la descripción (por ejemplo, la descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin separarse del espíritu y alcance de esta invención como se define por el alcance de las reivindicaciones anejas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle sin limitarla. Asimismo, otros compuestos según la presente invención, cuya preparación no se describe explícitamente, se pueden preparar de manera análoga, o en una manera que es conocida por la persona experta en la técnica, usando métodos de preparación y técnicas de procesamiento habituales.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos, así como sus sales, son un objeto preferido de la invención.

En los ejemplos, p.f. representa punto de fusión, h representa horas, d representa días, min representa minutos, TLC representa cromatografía de capa fina, R_f representa factor de retención, MS representa espectro de masas, M representa ion molecular, y otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para la persona experta.

Ejemplos

Productos finales

1. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il-sulfonyl)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 1,12 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-4-metil-piperazina, 0,978 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,06 g de 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno, 0,077 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfina)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 1,03 g de acetato de potasio en 40 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en N₂ durante 8 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 15 ml de dioxano desgasificado, 0,931 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,283 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y una disolución de 0,678 g de carbonato de potasio y 0,208 g de cloruro de litio en 15 ml de agua desgasificada se le añadieron en N₂. La mezcla se calentó a reflujo en N₂ durante 16 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 15-10:1). La

concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,545 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 193-195°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 493,4 Da.

2. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-bencilpiperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,593 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-bencil-piperazina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 8 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 16 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 4 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 110° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 22-20:1 + 1% de NEt_3). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,128 g del compuesto del título como un sólido parduzco de p.f. 160-162°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 569,4 Da.

3. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-fenilpiperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,572 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-fenil-piperazina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 8 ml dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 4 ml de dioxano desgasificado, 0,399 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,121 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,29 g de carbonato de potasio y 0,089 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada se le añadieron en N_2 . El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 28-26:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetonitrilo/metanol (3:1) da 0,27 g del compuesto del título como un sólido parduzco de p.f. 216-220°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 555,4 Da.

4. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-(4-cianofenil)-piperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,406 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-(4-cianofenil)-piperazina, 0,28 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,017 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,022 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,294 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 18 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 4 ml de dioxano desgasificado, 0,228 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,069 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,165 g de carbonato de potasio y 0,051 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 110° en N_2 durante 5 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cristalizó en acetato de etilo. La recristalización en acetato de etilo y después en acetonitrilo da 0,295 g del compuesto del título como un sólido parduzco de p.f. 217-219°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 580,5 Da.

5. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-p-tolil-piperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,395 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-(p-tolil)-piperazina, 0,28 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,017 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,022 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,294 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 16 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 4 ml de dioxano desgasificado, 0,228 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,069 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,165 g de carbonato de potasio y 0,051 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 7,5 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 25-20:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo/éter dietílico, da 0,128 g del compuesto del título como un sólido parduzco de p.f. 150-154°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 589,5 Da.

6. 6-{4-[4-(2,4-Dimetilfenil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,614 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-(2,4-dimetilfenil)-piperazina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 8 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 10 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 10 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N₂ durante 23 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 25-20:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,27 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 208-209°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 583,5 Da.

7. 6-{4-[4-(3,5-Diclorofenil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,675 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-(3,5-diclorofenil)-piperazina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 8 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 4 ml de dioxano desgasificado, 0,342 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,104 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,25 g de carbonato de potasio y 0,076 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 110° en N₂ durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 28-24:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,047 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 220-222°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 623,5 Da.

8. 6-{4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,363 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-(2-metoxi-etil)-piperazina, 0,28 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,017 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,022 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,294 g de acetato de potasio en 6 ml dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 20 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 4 ml de dioxano desgasificado, 0,228 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,69 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,165 g de carbonato de potasio y 0,051 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N₂ durante 7 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 25-20:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo/éter dietílico (9:1), da 0,16 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 206-208°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 537,4 Da.

9. 6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,347 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonil)-4-acetil-piperazina, 0,28 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,017 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,022 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,294 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 20 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 4 ml de dioxano desgasificado, 0,228 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,069 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,165 g de carbonato de potasio y 0,051 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N₂ durante 7 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 25-20:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo/éter dietílico (9:1), da 0,175 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 138-140°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 521,4 Da.

ES 2 308 260 T3

10. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(morfolin-4-il-sulfonyl)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,405 g de 4-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-morfolina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfina)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 8 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 4 ml de dioxano desgasificado, 0,399 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,121 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,29 g de carbonato de potasio y 0,089 g de cloruro de litio en 4 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-24:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,073 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 210-212°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 480,3 Da.

11. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il-sulfonyl)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,5 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-4-metil-[1,4]diazepán, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfina)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N_2 durante 7 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol 22-15:1 +1% de NH_4OH). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, la cristalización del residuo en acetato de etilo y la recrystalización en acetato de etilo/acetonitrilo (4:1) da 0,275 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 160-162°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 507,3 Da.

12. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-metil-piperidin-1-il-sulfonyl)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,477 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-4-metil-piperidina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfina)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,342 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,104 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,25 g de carbonato de potasio y 0,076 g de cloruro de litio en 3 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 110° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cristalización del residuo en acetato de etilo, y la recrystalización en acetonitrilo, da 0,185 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 186-188°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 492,4 Da.

13. 6-[4-(4-Benzoil-piperidin-1-il-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b] piridina

Una mezcla de 0,612 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-4-benzoil-piperidina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenil-fosfina)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 6 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 6 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 19 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-25:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,21 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 174-175°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 582,3 Da.

ES 2 308 260 T3

14. 6-[4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,543 g de 8-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difencilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difencil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 8 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifencilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 8 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-25:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,185 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 121-122°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 536,3 Da.

15. 6-[4-(6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,619 g de 2-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difencilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difencil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 9 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 15 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifencilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 10 ml agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-25:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetato de etilo, da 0,396 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 207-208°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 586,3 Da.

16. 6-[4-(1,4-Diazepan-5-ona-1-il-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 0,50 g de 1-(4-bromo-benceno-sulfonyl)-1,4-diazepan-5-ona, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difencilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difencil-fosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifencilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 7 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 20-12:1 + 1% de NH_4OH). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización del residuo en acetonitrilo, da 0,125 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 230-232°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 507,3 Da.

17. N-(2-Hidroxietil)-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,42 g de N-(2-hidroxietil)-4-bromobencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difencilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difencilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 7 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifencilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 15-8:1 + 1% de NH_4OH). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en etanol, da 0,20 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 218-220°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 454,1 Da.

18. *N,N*-Bis-(2-hidroxietil)-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,486 g de *N,N*-bis-(2-hidroxietil)-4-bromobencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 6,5 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 15-8:1 +1% de NH_4OH). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en etanol, da 0,29 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 127-128°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 498,3 Da.

19. *N*-Bencil-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,49 g de *N*-bencil-4-bromobencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 22-15:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo/acetonitrilo (1:1), da 0,26 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 211-212°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 500,3 Da.

20. *N*-Ciclohexil-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,477 g de *N*-ciclohexil-4-bromobencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,3-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N_2 durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 22-15:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo/acetonitrilo (1:1), da 0,27 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 199-200°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 492,4 Da.

21. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-*N,N*-dimetil-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,477 g de *N,N*-dimetil-4-bromo-2-trifluorometoxibencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH_2Cl_2), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 85°C en un tubo cerrado herméticamente, en N_2 , durante 19 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N_2 , 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N_2 durante 5,5 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-26:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo, da 0,425 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 145-146°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH^+ a 522,3 Da.

22. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-il}-N,N-dimetil-2-trifluorometil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,480 g de N,N-dimetil-4-bromo-2-trifluorometilbencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N₂ durante 7 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-25:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización (dos veces) en acetato de etilo, da 0,31 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 189-190°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 506,2 Da.

23. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N,N-dimetil-3-metil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,417 g de N,N-dimetil-4-bromo-3-metilbencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N₂ durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-25:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo, da 0,19 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 179-180°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 452,2 Da.

24. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-fenil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,468 g de N-fenil-4-bromo-bencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 6 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N₂ durante 18 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 28-15:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetonitrilo, da 0,125 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 231-233°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 507,3 Da.

25. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-p-tolil-bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,489 g de N-p-tolil-4-bromo-bencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 120° en N₂ durante 6,5 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 25-15:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo/acetonitrilo (1:1), da 0,22 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 219-220°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 500,3 Da.

26. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-(2-metoxifenil)-bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,513 g de N-(2-metoxifenil)-4-bromo-bencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 16 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N₂ durante 19 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 28-20:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo, da 0,14 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 215-216°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 516,3 Da.

15

27. N-(4-Dimetilamino-fenil)-4{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida

Una mezcla de 0,400 g de N-(4-dimetilamino-fenil)-4-bromo-bencenosulfonamida, 0,315 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,019 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,025 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,332 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,278 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,085 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,202 g de carbonato de potasio y 0,062 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 113° en N₂ durante 17 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 25-15:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo, da 0,06 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 221-222°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 529,2 Da.

30

28. N-(4-Clorofenil)-N-metil-4{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida

35

Una mezcla de 0,541 g de N-(4-clorofenil)-N-metil-4-bromo-bencenosulfonamida, 0,42 g de bis-(pinacolato)-diboro, 0,025 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno, 0,033 g de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (complejo con CH₂Cl₂), 0,442 g de acetato de potasio en 6 ml de dioxano desgasificado se calentó hasta 90°C en un tubo cerrado herméticamente, en N₂, durante 17 horas. A la mezcla resultante se le añadieron, en N₂, 5 ml de dioxano desgasificado, 0,371 g de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1), 0,113 g de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y una disolución de 0,27 g de carbonato de potasio y 0,083 g de cloruro de litio en 5 ml de agua desgasificada. El tubo se cerró nuevamente de forma hermética, la mezcla se calentó hasta 115° en N₂ durante 6 horas, y después de enfriar, añadir agua y ajustar el pH hasta 7, se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 30-25:1). La concentración de las fracciones cromatográficamente puras, y la cristalización en acetato de etilo, da 0,17 g del compuesto del título como un sólido de p.f. 191-192°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 534,3 Da.

45

Partiendo de 2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (material de partida A1) y del ácido borónico o derivados de éster del ácido borónico apropiados, que se pueden preparar de manera conocida por la persona experta en la técnica, o de forma análoga o similar a como se describe en los ejemplos anteriores, tales como, por ejemplo, *in situ* a partir de los derivados de bromobencenosulfonamida apropiados, los siguientes compuestos se pueden obtener imil los procedimientos como se describen a título de ejemplo en los ejemplos mencionados anteriormente, o análoga o imilarmente a los mismos.

55

29. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-fenetil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C32 H34 N6 O3 S; MW: calc.: 582,73

60

MS: enc.: 583,5 (MH⁺)

30. 6-[4-(4-Etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

65

EF: C26 H30 N6 O3 S; MW: calc.: 506,63

MS: enc.: 507,4 (MH⁺)

ES 2 308 260 T3

31. 6-{4-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C32 H34 N6 O3 S; MW: calc.: 582,73

MS: enc.: 583,5 (MH⁺)

32. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-o-tolil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C31 H32 N6 O3 S; MW: calc.: 568,70

MS: enc.: 569,4 (MH⁺)

33. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[3-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C25 H28 N6 O3 S; MW: calc.: 492,60

MS: enc.: 493,3 (MH⁺)

34. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C25 H27 N5 O3 S; MW: calc.: 477,59

MS: enc.: 478,3 (MH⁺)

35. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-fenil-bencenosulfonamida

EF: C26 H23 N5 O3 S; MW: calc.: 485,57

MS: enc.: 486,2 (MH⁺)

36. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-3-trifluorometoxi-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C26 H27 F3 N6 O4 S; MW: calc.: 576,60

MS: enc.: 577,3 (MH⁺)

37. 6,7-Dietoxi-2-(4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

EF: C33 H35 N5 O5 S; MW: calc.: 613,74

MS: enc.: 614,3 (MH⁺)

38. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C26 H27 F3 N6 O3 S; MW: calc.: 560,60

MS: enc.: 561,2 (MH⁺)

39. 6-[3-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C25 H27 F N6 O3 S; MW: calc.: 510,59

MS: enc.: 511,4 (MH⁺)

ES 2 308 260 T3

40. 6-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C25 H27 Cl N6 O3 S; MW: calc.: 527,05

MS: enc.: 527,3 (MH⁺)

41. 6-[2-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C25 H27 F N6 O3 S; MW: calc.: 510,59

MS: enc.: 511,3 (MH⁺)

42. 4-Bencil-1-(4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-5-ona

EF: C32 H32 N6 O4 S; MW: calc.: 596,71

MS: enc.: 597,3 (MH⁺)

43. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-fenil-bencenosulfonamida

EF: C27 H25 N5 O3 S; MW: calc.: 499,60

MS: enc.: 500,20 (MH⁺)

44. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C26 H30 ON6 O3 S; MW: calc.: 506,63

MS: enc.: 507,4 (MH⁺)

45. 1-(4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-4-metil-[1,4]diazepan-5-ona

EF: C26 H28 N6 O4 S; MW: calc.: 520,61

MS: enc.: 521,3 (MH⁺)

46. 4-Etil-1-(4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-5-ona

EF: C27 H30 N6 O4 S; MW: calc.: 534,64

MS: enc.: 535,3 (MH⁺)

47. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-o-tolil-bencenosulfonamida

EF: C27 H25 N5 O3 S; MW: calc.: 499,60

MS: enc.: 500,2 (MH⁺)

48. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida

EF: C26 H24 N6 O3 S; MW: calc.: 500,58

MS: enc.: 501,3 (MH⁺)

ES 2 308 260 T3

49. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-p-totil-bencenosulfonamida

EF: C₂₈ H₂₇ N₅ O₃ S; MW: calc.: 513,62

MS: enc.: 514,3 (MH⁺)

50. N-(4-Dimetilamino-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-bencenosulfonamida

EF: C₂₉ H₃₀ N₆ O₃ S; MW: calc.: 542,66

MS: enc.: 543,2 (MH⁺)

51. N-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazol[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

EF: C₂₇ H₂₄ F N₅ O₃ S; MW: calc.: 517,59

MS: enc.: 518,2 (MH⁺)

52. N-(4-Metoxi-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

EF: C₂₇ H₂₅ N₅ O₄ S; MW: calc.: 515,60

MS: enc.: 516,3 (MH⁺)

53. N-(4-Metoxi-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-bencenosulfonamida

EF: C₂₈ H₂₇ N₅ O₄ S; MW: calc.: 529,62

MS: enc.: 530,2 (MH⁺)

54. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-o-tolil-bencenosulfonamida

EF: C₂₈ H₂₇ N₅ O₃ S; MW: calc.: 513,62

MS: enc.: 514,2 (MH⁺)

55. N-(4-Cloro-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

EF: C₂₆ H₂₂ Cl N₅ O₃ S; MW: calc.: 520,01

MS: enc.: 520,1 (MH⁺)

56. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(pirrolidin-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S; MW: calc.: 463,56

MS: enc.: 464,3 (MH⁺)

57. 6-[4-(Azetidin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C₂₃ H₂₃ N₅ O₃ S; MW: calc.: 449,54

MS: enc.: 450,2 (MH⁺)

ES 2 308 260 T3

58. *N,N-Bis-(2-metoxi-etil)-4-(2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-bencenosulfonamida*

EF: C₂₆ H₃₁ N₅ O₅ S; MW: calc.: 525,63

MS: enc.: 526,4 (MH⁺)

59. *N-Ciclobutil-4-(2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-bencenosulfonamida*

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S; MW: calc.: 463,56

MS: enc.: 464,3 (MH⁺)

60. *N-Ciclopropil-4-(2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-bencenosulfonamida*

EF: C₂₃ H₂₃ N₅ O₃ S; MW: calc.: 449,54

MS: enc.: 450,2 (MH⁺)

61. *2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-6-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*

EF: C₂₅ H₂₇ N₅ O₃ S; MW: calc.: 477,59

MS: enc.: 478,2 (MH⁺)

62. *2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*

EF: C₂₆ H₂₉ N₅ O₃ S; MW: calc.: 491,62

MS: enc.: 492,3 (MH⁺)

63. *2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-6-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*

EF: C₂₅ H₂₇ N₅ O₄ S; MW: calc.: 493,59

MS: enc.: 494,3 (MH⁺)

64. *6-[4-(Azetidin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina*

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S; MW: calc.: 463,56

MS: enc.: 464,3 (MH⁺)

65. *2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₃ S₂; MW: calc.: 495,63

MS: enc.: 496,3 (MH⁺)

66. *2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(1-oxo-il(4)-tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina*

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₄ S₂; MW: calc.: 511,63

MS: enc.: 512,2 (MH⁺)

ES 2 308 260 T3

67. 6-[4-(1,1-Dioxo-1l(6)-tiomorfolin-4-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

EF: C₂₄ H₂₅ N₅ O₅ S₂; MW: calc.: 527,63

MS: enc.: 528,2 (MH⁺)

68. 2-(4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina

EF: C₂₉ H₂₇ N₅ O₃ S; MW: calc.: 525,63

MS: enc.:

Materiales de partida

A1. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-yodo-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 8,06 g de ácido 3-(4-metoxipiridin-2-il)propiónico (material de partida B1), 9,5 g de 2,3-diamino-5-yodopiridina (Cugola *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 2749-2754 (1996)) y 150 g de ácido polifosfórico (PPA) se calentó, con agitación, a 140°C durante 22 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en alrededor de 1000 ml de agua helada, y después se neutralizó (pH 7-8) usando disolución acuosa 6N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cristalizó primero en acetato de etilo y después en metanol, dando 9,4 g del compuesto del título como un polvo beige claro de p.f. 207-208°C; el espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 381,2 Da.

B1. Ácido 3-(4-Metoxipiridin-2-il)propiónico

Se disolvieron 41,95 g de 3-(4-metoxipiridin-2-il)propionato de metilo (material de partida C1) en 700 ml de tetrahydrofurano, y se añadieron 217 ml de disolución 1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a RT hasta que no se detectó más material de partida (TLC). La mezcla se neutralizó usando 217 ml de disolución 1N de ácido clorhídrico, se evaporó hasta sequedad y se secó a alto vacío. El residuo incoloro se trituró y se extrajo cuatro veces con diclorometano/metanol (9:1). Los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad. Esto da 33,2 g del compuesto del título como un polvo incoloro de p.f. 131-132°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 182 Da.

C1. 3-(4-Metoxipiridin-2-il)propionato de metilo

Se hidrogenaron 43,1 g de 3-(4-metoxipiridin-2-il)acrilato de metilo (material de partida D1) en 600 ml de metanol sobre 3,0 g de Pd/C (concentración 10%) hasta que el material de partida desapareció (TLC). El catalizador se separó por filtración, y la mezcla se concentró entonces y se secó a alto vacío. Esto da 41,95 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 196 Da.

D1. 3-(4-metoxipiridin-2-il)acrilato de metilo

Se calentó lentamente, con agitación, hasta 120°C una mezcla de 45 g de 4-metoxipiridin-2-carbaldehído (Ashimori *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 38, 2446-2458 (1990)), 75,80 g de hidrocloreuro de piridina, 102,45 g sal potásica de malonato monometilo, y 4,1 ml de piperidina, en 700 ml de piridina. Cuando comienza el desprendimiento de gas, se retira temporalmente la fuente calefactora, para evitar que la reacción se vuelva muy violenta. Una vez que la reacción amaina, la mezcla se agita a 120°C durante otras 2,5 horas, y después la piridina se separa por destilación a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo/agua, y la fase orgánica se lavó con agua y se secó. El residuo obtenido tras la concentración se cromatografió en una columna de gel de sílice, usando acetato de etilo/éter de petróleo 2:1. Esto da inicialmente 43,2 g del compuesto del título como un aceite amarillo, que cristaliza al dejar reposar y muestra entonces un p.f. 80-82°C. El espectro de masas muestra el pico molecular MH⁺ a 194 Da.

Aplicabilidad comercial

Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas que los hacen comercialmente utilizables. Son inhibidores selectivos de la enzima óxido nítrico sintasa inducible. Las óxido nítrico sintasas (NO-sintasas, NOS) son enzimas que generan NO y citrulina a partir del aminoácido arginina. En ciertas situaciones patofisiológicas tales como el agotamiento de arginina o el agotamiento de tetrahydrobiopterina, se ha dado a conocer la generación de O₂⁻ a partir de NO-sintasas en lugar o junto con NO. El NO es conocido desde hace mucho como una

molécula de señalización en la mayoría de los organismos vivos, incluyendo mamíferos y seres humanos. La acción más prominente del NO es su actividad relajante del músculo liso, que está provocada a nivel molecular por la activación de guanilatociclasa soluble. En los últimos años, se ha demostrado que muchas otras enzimas están reguladas por NO o por productos de reacción de NO.

Existen tres isoformas de NO-sintasas que caen en dos clases y difieren en sus funciones fisiológicas y propiedades moleculares. La primera clase, conocida como NO-sintasas constitutivas, comprende la NO-sintasa endotelial y la NO-sintasa neuronal. Ambas isoenzimas son expresadas constitutivamente en diversos tipos celulares, pero son más importantes en células endoteliales de las paredes de los vasos sanguíneos (por lo tanto, denominadas NO-sintasa endotelial, eNOS o NOS-III) y en células neuronales (por lo tanto, denominadas NO-sintasa neuronal, nNOS o NOS-I). La activación de estas dos enzimas depende de Ca^{2+} /calmodulina, que se genera mediante incrementos transitorios de la concentración de Ca^{2+} libre intracelular. La activación de las isoformas constitutivas conduce a estallidos transitorios de óxido nítrico, dando como resultado concentraciones de NO celular o tisular de tipo nanomolar. La isoforma endotelial está implicada en la regulación de la tensión arterial. El NO generado por la isoforma neuronal parece que tiene una función neurotransmisora, y la isoforma neuronal está implicada, entre otros procesos reguladores, en la función de la memoria (potenciación a largo plazo).

En contraste con las isoformas constitutivas, la activación de la NO-sintasa inducible (iNOS, NOS-II), el único miembro de la segunda clase, se realiza mediante activación transcripcional del promotor de iNOS. Los estímulos proinflamatorios conducen a la transcripción del gen para la NO-sintasa inducible, que es catalíticamente activa sin incrementos en la concentración de Ca^{2+} intracelular. Debido a la prolongada semivida de la NO-sintasa inducible y a la actividad no regulada de la enzima, se generan concentraciones micromolares elevadas de NO a lo largo de períodos de tiempo más prolongados. Estas concentraciones de NO elevadas, solas o conjuntamente con otros radicales reactivos, tales como O_2^- , son tóxicas. Por lo tanto, en situaciones de infecciones microbianas, la iNOS está implicada en el exterminio de células mediante macrófagos y otras células inmunitarias durante respuestas inmunitarias no específicas tempranas.

Hay un número de situaciones patofisiológicas que, entre otras, se caracterizan por la expresión elevada de NO-sintasa inducible, y por las elevadas concentraciones concomitantes de NO u O_2^- . Se ha demostrado que estas concentraciones elevadas de NO, solas o en combinación con otras especies radicálicas, conducen a daño tisular y orgánico, y están implicadas de forma causal en estas patofisiologías. Puesto que la inflamación se caracteriza por la expresión de enzimas proinflamatorias, incluyendo NO-sintasa inducible, los procesos inflamatorios agudos y crónicos son enfermedades prometedoras para la aplicación terapéutica de inhibidores selectivos de NO-sintasa inducible. Otras patofisiologías con una elevada producción de NO a partir de NO-sintasa inducible son las varias formas de choque (séptico, hemorrágico, e inducido por citoquinas). Está claro que los inhibidores no selectivos de NO-sintasa conducirán a efectos secundarios cardiovasculares y neuronales debido a la inhibición concomitante de las isoformas de NO-sintasa constitutivas.

Se ha demostrado en modelos animales *in vivo* de choque séptico que la reducción de niveles de NO plasmáticos circulantes, mediante depuradores de NO o mediante la inhibición de NO-sintasa inducible, restaura la tensión arterial sistémica, reduce el daño orgánico e incrementa la supervivencia (deAngelo *Exp. Opin. Pharmacother.* 19-29, 1999; Redl *et al. Shock* 8, Supl. 51, 1997; Strand *et al. Crit. Care Med.* 26, 1490-1499, 1998). También se ha demostrado que la producción incrementada de NO durante el choque séptico contribuye a la depresión cardíaca y a la disfunción miocárdica (Sun *et al. J. Mol. Cell Cardiol.* 30, 989-997, 1998). Además, también hay informes que muestran una reducción de la magnitud del infarto tras la oclusión de la arteria coronaria anterior izquierda en presencia de inhibidores de NO-sintasa (Wang *et al. Am. J. Hypertens.* 12, 174-182, 1999). Se encuentra una considerable actividad de NO-sintasa inducible en cardiomiopatía y miocarditis humanas, apoyando la hipótesis de que el NO da cuenta, al menos en parte, de la dilatación y de la contractibilidad alterada en estas patofisiologías (de Belder *et al. Br. Heart. J.* 4, 426-430, 1995).

En modelos animales de inflamación aguda o crónica, el bloqueo de NO-sintasa inducible por inhibidores selectivos o no selectivos de la isoforma, o por supresión genética de un gen, mejora el resultado terapéutico. Se da a conocer que la artritis experimental (Connor *et al. Eur. J. Pharmacol.* 273, 15-24, 1995) y la osteoartritis (Pelletier *et al. Arthritis & Rheum.* 41, 1275-1286, 1998), las inflamaciones experimentales del aparato digestivo (Zingarelli *et al. Gut* 45, 199-209, 1999), la glomerulonefritis experimental (Narita *et al. Lab. Invest.* 72, 17-24, 1995), la diabetes experimental (Corbett *et al. PNAS* 90, 8992-8995, 1993), y la lesión pulmonar experimental inducida por LPS son reducidas por la inhibición de NO-sintasa inducible o en ratones que carecen del gen de la iNOS (Kristof *et al. Am. J. Crit. Care. Med.* 158, 1883-1889, 1998). También se discute el papel patofisiológico de NO derivado de NO-sintasa inducible, o de O_2^- , en enfermedades inflamatorias crónicas tales como asma, bronquitis y COPD.

Además, se ha demostrado, en modelos de enfermedades neurodegenerativas del SNC, tales como parkinsonismo inducido por MPTP, enfermedad de Alzheimer inducida por el péptido amiloide (Ishii *et al., FASEB J.* 14, 1485-1489, 2000), la enfermedad de Huntington inducida por malonato (Connop *et al. Neuropharmacol.* 35, 459-465, 1996), la meningitis experimental (Korytko y Boje *Neuropharmacol.* 35, 231-237, 1998) y la encefalitis experimental (Parkinson *et al. J. Mol. Med.* 75, 174-186, 1997), una participación causal de NO y de NO-sintasa inducible.

Se ha encontrado un aumento de la expresión de iNOS en los cerebros de pacientes con SIDA, y es razonable suponer un papel de iNOS en la demencia relacionada con SIDA (Bagasra *et al. J. Neurovirol.* 3153-187, 1997).

Otros estudios implicaron al óxido nítrico como un mediador potencial de la desmielinización primaria dependiente de microglíocitos, un sello de la esclerosis múltiple (Parkinson *et al.* J. Mol. Med. 75, 174-186, 1997). También tiene lugar una reacción inflamatoria con expresión concomitante de NO sintasa inducible durante la isquemia cerebral y reperfusión (Iadecola *et al.* Stroke 27, 1373-1380, 1996). Se piensa que el NO resultante, junto con O_2^- procedente de neutrófilos infiltrantes, es responsable del daño celular y orgánico.

También, en modelos de lesión cerebral traumática (Mesenge *et al.* J. Neurotrauma 13, 209-214, 1996; Wada *et al.* Neurosurgery 43, 1427-1436, 1998), se ha demostrado que los inhibidores de NO-sintasa poseen propiedades protectoras. Se ha dado a conocer un papel regulador para la NO-sintasa inducible en diversas estirpes celulares tumorales (Tozer y Everett Clin Oncol. 9, 357-264, 1997).

Teniendo en cuenta sus propiedades inhibitoras de NO-sintasa inducible, los compuestos según la invención se pueden emplear en medicina y terapéutica humana y veterinaria, en la que está implicado un exceso de NO u O_2^- debido a incrementos en la actividad de NO-sintasa inducible. Se pueden usar sin limitación para el tratamiento y profilaxis de las siguientes enfermedades:

Enfermedades inflamatorias agudas: choque séptico, septicemia, SIRS, choque hemorrágico, estados de choque inducidos por terapia mediante citoquina (IL-2, TNF), trasplante de órganos y rechazo de trasplantes, trauma de cabeza, lesión pulmonar aguda, ARDS, afecciones inflamatorias de la piel tales como quemadura solar, afecciones inflamatorias oculares tales como uveítis, glaucoma y conjuntivitis.

Enfermedades inflamatorias crónicas de órganos periféricos y del SNC: enfermedades inflamatorias gastrointestinales tales como la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias del pulmón tales como asma y COPD, trastornos artríticos tales como artritis reumatoide, osteoartritis y artritis gotosa, trastornos cardíacos tales como cardiomiopatía y miocarditis, arterosclerosis, inflamación neurogénica, enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis y eccema, diabetes, glomerulonefritis; demencias tales como demencias del tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debido a una afección médica general, tal como SIDA, enfermedad de Parkinson, demencias inducidas de Huntington, ALS, esclerosis múltiple; vasculitis necrotizante tales como poliarteritis nodosa, enfermedad del suero, granulomatosis de Wegener, síndrome de Kawasaki; cefaleas tales como migraña, cefaleas de tensión crónicas, cefaleas en brotes y vasculares, trastornos por estrés post-traumático; trastornos por dolor, tales como dolor neuropático; isquemia miocárdica y cerebral/lesión por reperfusión.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres que expresan óxido nítrico sintasa.

La invención se refiere además a los compuestos según la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la producción de composiciones farmacéuticas que tienen una actividad inhibitora de iNOS.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas, que contienen uno o más de los compuestos según la invención.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según esta invención que tienen una actividad inhibitora de iNOS.

Las composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos que son conocidos *per se* y familiares a la persona experta en la técnica. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos activos) se emplean como tales, o preferiblemente en combinación con auxiliares y/o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando ventajosamente el contenido del compuesto activo entre 0,1 y 95% y en las cuales se puede lograr, mediante la elección apropiada de los agentes auxiliares y/o excipientes, una forma de administración farmacéuticas (por ejemplo una forma de liberación retrasada, o una forma entérica) adecuada al compuesto activo y/o al comienzo deseado de acción.

La persona experta en la técnica está familiarizada con los agentes auxiliares o excipientes que son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas, teniendo en cuenta su conocimiento experto. Además de los disolventes, se pueden usar formadores de geles, bases para ungüentos y otros excipientes de los compuestos activos, por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o promotores de la permeación.

La administración de las composiciones farmacéuticas según la invención se puede realizar en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos adecuados de administración incluyen el suministro intravenoso, oral, nasal, parenteral, tópico, transdérmico y rectal. Se prefiere el suministro oral e intravenoso.

ES 2 308 260 T3

Para el tratamiento de trastornos del aparato respiratorio, los compuestos según la invención se administran también preferiblemente mediante inhalación en forma de un aerosol; teniendo las partículas del aerosol de la composición sólida, líquida o mixta preferiblemente un diámetro de 0,5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm .

5 La generación del aerosol se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante atomizadores de chorro accionados a presión, o mediante atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente se lleva a cabo mediante aerosoles medidos accionados por propelentes, o mediante la administración, libre de propelentes, de compuestos activos micronizados, a partir de cápsulas de inhalación.

10 Dependiendo del sistema inhalador usado, además de los compuestos activos, las formas de administración contienen adicionalmente los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo, propelentes (por ejemplo Frigén en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, saborizantes, cargas (por ejemplo lactosa en el caso de inhaladores de polvo), o, si es apropiado, otros compuestos activos.

15 Para los fines de la inhalación, existen numerosos aparatos con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de un tamaño óptimo de partículas, usando una técnica de inhalación que es tan exacta como sea posible para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes con forma de pera (por ejemplo Nebulator[®], Volumatic[®]), y dispositivos automáticos que eviten una pulverización de soplido (Autohaler[®]), para los aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, existe un número de soluciones técnicas (por ejemplo Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®], o el inhalador descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 0505321),
20 mediante el uso de las cuales se puede lograr una administración óptima del compuesto activo.

Para el tratamiento de las dermatosis, los compuestos según la invención se administran en particular en forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la aplicación tópica. Para la producción de las
25 composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención (= compuestos activos) se mezclan preferiblemente con auxiliares farmacéuticos adecuados, y se procesan posteriormente para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, pulverizaciones, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles o disoluciones.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan mediante procedimientos conocidos *per se*. La dosificación de los compuestos activos se lleva a cabo en el orden de magnitud habitual para los inhibidores de iNOS. De este modo, las formas de aplicación tópica (tales como ungüentos) para el tratamiento de la dermatosis contienen los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, 0,1-99%. La dosis para la administración mediante inhalación está habitualmente entre 0,1 y 10 mg por día. La dosis habitual en el caso de la terapia sistémica (p.o.) está
35 entre 0,3 y 30 mg/kg por día, (i.v.) está entre 0,3 y 30 mg/kg/h.

Investigaciones biológicas

40 Medida de la actividad de NO-sintasa inducible

El ensayo se realizó en placas F de microtitulación de 96 pocillos (Greiner, Frickenhausen, FRG) en un volumen total de 100 μl en presencia de 100 nM de calmodulina, 226 μM de CaCl_2 , 477 μM de MgCl_2 , 5 μM de flavina-adenina-dinucleótido (FAD), 5 μM de flavinmononucleótido (FMN), 0,1 mM de NADPH, 7 mM de glutatona, 10 μM
45 de BH4 y 100 mM HEPES pH 7.2. Las concentraciones de arginina son 0,1 μM para los experimentos de inhibición de la enzima. A la mezcla de ensayo se les añaden 150000 dpm de [³H]arginina. La reacción enzimática comienza mediante la adición de 4 μg de una fracción citosólica bruta que contiene NO-sintasa inducible humana, y la mezcla de reacción se incuba durante 45 a 60 minutos a 37°C. La reacción enzimática se detiene añadiendo 10 μl de tampón 2M de MES pH 5,0. Se transfieren 50 μl de la mezcla de incubación a una placa de microtitulación de filtración MADP
50 N65 (Millipore, Eschborn, FRG) que ya contiene 50 μl de resina de intercambio catiónico AG-50W-X8 (Biorad, München, FRG). La resina, en forma cargada de Na, se preequilibra en agua, y se pipetea 70 μl (que corresponden a 50 μl de perlas secas) con gran agitación con una pipeta de 8 canales a la placa de filtración. Después de pipetear 50 μl de la mezcla de reacción enzimática sobre las placas de filtración, las mismas se colocan en un colector de filtración (Porvair, Shepperton, UK), y el flujo que pasa a través se recoge en placas de centelleo Pico (Packard, Meriden, CT).
55 La resina en las placas de filtración se lava con 75 μl de agua (1 x 50 μl y 1 x 25 μl), que también se recoge en la misma placa como la muestra. El flujo total que pasa a través, de 125 μl , se mezcla con 175 μl de cóctel de centelleo Microscint-40 (Packard), y la placa de centelleo se cierra herméticamente con TopSeal P-foil (Packard). Las placas de centelleo se cuentan en un contador de centelleo.

60 Para la medida de las potencias de los compuestos que inhiben la NO-sintasa inducible, se incluyeron concentraciones crecientes de inhibidores en la mezcla de incubación. Los valores de IC_{50} se calcularon a partir del porcentaje de inhibición a concentraciones dadas, mediante ajuste de mínimos cuadrados no lineal.

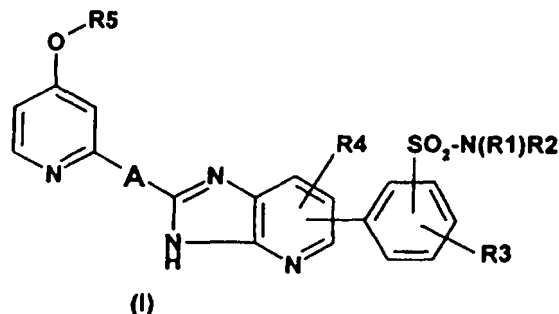
Los valores inhibidores determinados para los compuestos según la invención se dan a continuación a partir de la
65 siguiente tabla A, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

TABLA A

Inhibición de la actividad de iNOS [measured as - logIC ₅₀ (mol/l)]	
Compuesto	-logIC ₅₀
1	7,71
2	7,45
3	7,84
4	7,52
5	7,58
6	6,90
7	6,51
8	7,37
9	7,53
10	7,64
11	7,89
12	7,60
13	7,48
14	7,58
15	7,46
16	7,62
17	7,37
18	7,04
19	7,73
20	7,30
21	6,95
22	7,0
23	7,17
24	7,71
25	7,36
26	7,46
27	7,34
28	7,41
29 a 68	Los valores inhibidores de estos Ejemplos mencionados están en el intervalo de 6,43 a 7,85

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino,

R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es un anillo o un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado, completamente saturado o parcialmente insaturado, formado por un primer constituyente que es un anillo heterocíclico B no aromático, completamente saturado, monocíclico, de 3 a 7 miembros,

anillo heterocíclico B el cual comprende uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

y anillo heterocíclico B el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo,

y, opcionalmente, condensado a dicho primer constituyente,

un segundo constituyente que es un anillo bencénico,

y anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R22 sobre otro átomo de carbono anular,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con un grupo etilendioxi,

y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular,

ES 2 308 260 T3

en el que

R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 o fenilcarbonilo,

R22 es alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C2-4, fenilo, pirimidilo, piridilo, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-metilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

R4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R5 es alquilo de C1-4,

A es alquilenos de C1-4;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino,

R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

R2 es hidrógeno, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es un anillo o un sistema anular monocíclico o bicíclico condensado, completamente saturado o parcialmente insaturado, formado por un primer constituyente que es un anillo heterocíclico B no aromático, completamente saturado, monocíclico, de 3 a 7 miembros,

anillo heterocíclico B el cual es piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, piperidina, pirrolidina o azetidina,

y anillo heterocíclico B el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo,

y, opcionalmente, condensado a dicho primer constituyente,

un segundo constituyente que es un anillo bencénico,

ES 2 308 260 T3

y anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular,
y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R22 sobre otro átomo de carbono anular,
5 y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con un grupo etilendioxi,
y/o anillo Het el cual está opcionalmente sustituido con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular,

en el que

10 R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 o fenilcarbonilo,

R22 es alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

15 R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

20 R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

25 R4 es hidrógeno, o alquilo de C1-4,

R5 es metilo,

A es etileno;

30 las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

40 R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

45 R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino,

50 R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

R2 es hidrógeno, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

55 R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

60 R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidínilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo o S,S-dioxo-tiomorfolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo o di-(alcoxi de C1-4)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o piperidinilo sustituido con etilendioxi o con R21, o 4N-(R23)-piperazinilo o 4N-(R23)-homopiperazinilo, o 4N-(H)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo o 4N-(R23)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo,

ES 2 308 260 T3

en el que

R21 es alquilo de C1-4, o fenilcarbonilo,

5 R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

10 R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

15 R4 es hidrógeno, o alquilo de C1-4,

R5 es metilo,

20 A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

25 4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

30 R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

en la que

35 R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

40 R11 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino, y

R12 es halógeno, o

R11 es halógeno, alcoxi de C1-4, o di-alquil C1-4-amino, y

45 R12 es alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno; o

50 en la que

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

55 Het es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidínilo, o morfolínilo, tiomorfolínilo, S-oxo-tiomorfolínilo o S,S-dioxo-tiomorfolínilo, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo o di-(alcoxi de C1-4)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o piperidinilo sustituido con etilendioxi o con R21, o 4N-(R23)-piperazinilo o 4N-(alquilo de C1-4)-homopiperazinilo, o 4N-(H)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4N-(fenil-alquil C1-4)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo o 4N-(alquil C1-4)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo,

60 en el que

R21 es alquilo de C1-4, o fenilcarbonilo,

65 R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

ES 2 308 260 T3

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; y

en la que

R4 es hidrógeno, o alquilo de C1-4,

R5 es metilo,

A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R1 es metilo,

R2 es metilo, y

R3 es metilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; o

en la que

R1 es ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, bencilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxi-etilo, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es metilo, metoxi, o dimetilamino, y

R12 es flúor, o

R11 es flúor, cloro, metoxi, o dimetilamino, y

R12 es metilo,

R2 es hidrógeno, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxi-etilo, o metilo, y

R3 es hidrógeno; o

en la que

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es piperidinilo, pirrolidinilo o azetidinilo, o morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo o S,S-dioxo-tiomorfolinilo, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, di-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o di-etoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, o 4,4-etilendioxi-piperidinilo o 4-(R21)-piperidinilo, o 4N-(R23)-piperazinilo o 4N-metil-homopiperazinilo, o 4N-(H)-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4N-bencil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, 4N-metil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 4N-etil-1,4-diazepan-5-on-1-ilo,

en el que

R21 es metilo, o fenilcarbonilo,

R23 es metilo, etilo, bencilo, fenetilo, acetilo, 2-metoxi-etilo, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es cloro, ciano o metilo, y

R232 es cloro, o

R231 es cloro, ciano o metilo, y

ES 2 308 260 T3

R232 es metilo, y

R3 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, o trifluorometoxi; y

5 en la que

R4 es hidrógeno, o metilo,

R5 es metilo,

10 A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

15 6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

20 R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

25 R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino,

30 R12 es alquilo de C1-4 o halógeno,

R2 es hidrógeno, hidroxialquilo de C2-4, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, o alquilo de C1-4, y

35 R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

40 Het es un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros, saturado o parcialmente saturado, que comprende en total de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de oxígeno, azufre y nitrógeno, y opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular y/o con R22 sobre otro átomo de carbono anular y/o con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular, en el que

R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 o fenilcarbonilo,

45 R22 es alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, mono- o di-alquil C1-4-amino-alquilo de C2-4, fenilo, pirimidilo, piridilo, formilo, cicloalquilo de C3-7, cicloalquil C3-7-

50 metilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

55 R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor;

R4 es hidrógeno, halógeno, alquilo de C1-4 o alcoxi de C1-4,

60 R5 es alquilo de C1-4,

A es alquilno C1-4;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

65

ES 2 308 260 T3

7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

R1 es cicloalquilo de C3-7, fenil-alquilo de C1-4, hidroxi-alquilo de C2-4, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino, y

R12 es halógeno, o

R11 es halógeno, alcoxi de C1-4, o mono- o di-alquil C1-4-amino, y

R12 es alquilo de C1-4,

R2 es hidrógeno, hidroxi-alquilo de C2-4 o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi de C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor; o

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het está opcionalmente sustituido con R21 sobre un átomo de carbono anular, y/o con R22 sobre otro átomo de carbono anular, y/o con R23 sobre un átomo de nitrógeno anular, y es azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, indolin-1-ilo, isoindolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ilo, 1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, en el que

R21 es alquilo de C1-4, alcoxi de C1-4 o fenilcarbonilo,

R22 es alcoxi de C1-4,

R23 es alquilo de C1-4, fenil-alquilo de C1-4, alquil C1-4-carbonilo, alcoxi de C1-4-alquilo de C2-4, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es halógeno, ciano o alquilo de C1-4,

R232 es halógeno o alquilo de C1-4, y

R3 es hidrógeno, halógeno, alcoxi C1-4, alquilo de C1-4, trifluorometilo, o alcoxi de C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor;

R4 es hidrógeno,

R5 es metilo,

A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1,

en la que

R1 es metilo,

R2 es metilo, y

R3 es metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; o

R1 es ciclohexilo, bencilo, 2-hidroxietilo, fenilo, piridilo, o fenilo sustituido con R11 y/o R12, en el que

R11 es metilo, metoxi o dimetilamino, y

ES 2 308 260 T3

R12 es cloro o flúor, o

R11 es cloro, flúor, metoxi o dimetilamino, y

R12 es metilo,

R2 es hidrógeno o metilo, o

R1 y R2 son ambos 2-hidroxietilo, y

R3 es hidrógeno; o

R1 y R2, juntos e incluyendo el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico Het, en el que

Het es piperidin-1-ilo, o piperidin-1-ilo sustituido con R21, en el que

R21 es metilo o fenilcarbonilo, o

Het es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido con R21 y R22, en el que

R21 es metoxi,

R22 es metoxi, o

Het es piperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que

R23 es metilo, etilo, bencilo, fenetilo, acetilo, 2-metoxietilo, fenilo, o fenilo sustituido con R231 y/o R232, en el que

R231 es cloro, ciano o metilo,

R232 es cloro o metilo, o

Het es 1,4-diazepan-5-on-1-ilo, o 1,4-diazepan-5-on-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que

R23 es metilo, etilo o bencilo, o

Het es homopiperazin-1-ilo sustituido con R23 en 4-N, en el que

R23 es metilo, o

Het es morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, y

R3 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R4 es hidrógeno,

R5 es metilo,

A es etileno;

las sales, N-óxidos y las sales de los N-óxidos de estos compuestos.

9. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que se selecciona de

1. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

2. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-bencilpiperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

3. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-fenilpiperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

4. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-{4-[4-(4-cianofenil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

5. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-p-tolil-piperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

6. 6-{4-[4-(2,4-Dimetilfenil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

ES 2 308 260 T3

7. 6-{4-[4-(3,5-Diclorofenil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
8. 6-{4-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il-sulfonil]-fenil}-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
9. 6-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
10. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(morfolin-4-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina
11. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina
12. 2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-6-[4-(4-metil-piperidin-1-il-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridina
13. 6-[4-(4-Benzoil-piperidin-1-il-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
14. 6-[4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
15. 6-[4-(6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
16. 6-[4-(1,4-Diazepan-5-on-1-il-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
17. N-(2-Hidroxietil)-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida
19. N,N-Bis-(2-hidroxietil)-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida
20. N-Bencil-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida
21. N-Ciclohexil-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida
22. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N,N-dimetil-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida
23. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N,N-dimetil-2-trifluormetil-bencenosulfonamida
24. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N,N-dimetil-3-metil-bencenosulfonamida
25. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-fenil-bencenosulfonamida
26. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-p-tolil-bencenosulfonamida
27. 4-{2-[2-(4-Metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-(2-metoxifenil)-bencenosulfonamida
28. N-(4-Dimetilamino-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida
29. N-(4-Clorofenil)-N-metil-4-{2-[2-(4-metoxipiridin-2-il)etil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-6-il}bencenosulfonamida
30. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-fenetil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
31. 6-[4-(4-Etil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
32. 6-(4-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-piperazin-1-sulfonil]-fenil)-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
33. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-o-tolil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
34. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
35. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
36. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-fenil-bencenosulfonamida

ES 2 308 260 T3

37. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-3-trifluorometoxifenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

38. 6,7-Dietoxi-2-(4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

39. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-3-trifluorometil-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

40. 6-[3-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

41. 6-[3-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

42. 6-[2-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

43. 4-Bencil-1-(4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-5-ona

44. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-fenil-bencenosulfonamida

45. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[2-metil-4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

46. 1-(4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-4-metil-[1,4]diazepan-5-ona

47. 4-Etil-1-(4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-5-ona

48. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-o-tolil-bencenosulfonamida

49. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-piridin-4-il-bencenosulfonamida

50. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-p-tolil-bencenosulfonamida

51. N-(4-Dimetilamino-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-bencenosulfonamida

52. N-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridinil}-bencenosulfonamida

53. N-(4-Metoxi-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

54. N-(4-Metoxi-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metilbencenosulfonamida

55. 4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-N-metil-N-o-tolil-bencenosulfonamida

56. N-(4-Cloro-fenil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

57. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

58. 6-[4-(Azetidin-1-sulfonil)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

59. N,N-Bis-(2-metoxi-etil)-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

60. N-Ciclobutil-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

61. N-Ciclopropil-4-{2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonamida

62. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-6-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

63. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-6-[4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

64. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-6-[4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

ES 2 308 260 T3

65. 6-[4-(Azetidin-1-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina

66. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(tiomorfolin-4-sulfonyl)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

5 67. 2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-6-[4-(1-oxo-1(4)-tiomorfolin-4-sulfonyl)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

68. 6-[4-(1,1-Dioxo-1(6)-tiomorfolin-4-sulfonyl)-fenil]-2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina y

10 69. 2-(4-{2-[2-(4-Metoxi-piridin-2-il)-etil]-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}-bencenosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

o una sal, N-óxido o sal de un N-óxido de los mismos.

15 10. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento de enfermedades.

11. Composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con los auxiliares y/o excipientes farmacéuticos habituales.

20 12. Uso de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas.

25 13. Uso de compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas de órganos periféricos y del SNC.