

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 898**

51 Int. Cl.:

C07D 235/02	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4188	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)
A61P 7/04	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	A61K 31/5025	(2006.01)
A61P 7/12	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016** **PCT/GB2016/050268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016** **WO16124939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016** **E 16703836 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **29.05.2024** **EP 3253737**

54 Título: **Compuestos inhibidores de la autotaxina**

30 Prioridad:

06.02.2015 GB 201502020

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

15.11.2024

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(100.0%)
2 Redman Place
London E20 1JQ, GB**

72 Inventor/es:

**STOCKLEY, MARTIN LEE;
MACDONALD, ELLEN CATHERINE;
SHAH, PRITOM;
JORDAN, ALLAN;
HITCHIN, JAMES y
HAMILTON, NIALL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 778 898 T7

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de la autotaxina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos que funcionan como inhibidores de la actividad enzimática de la autotaxina (ATX). La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer, así como otras enfermedades o afecciones (por ejemplo, fibrosis) en las que la actividad de la ATX está implicada.

Antecedentes de la invención

15 La autotaxina (ATX), también conocida como miembro de la familia de ectonucleótidos pirofosfatasa / fosfodiesterasa 2 (ENPP2), es una lisofosfolipasa D secretada (lysoPLD) que escinde la colina a partir de la lisofosfatidilcolina (LPC) formando ácido lisofosfatídico (LPA), un factor de motilidad y mitógeno potente que ha sido implicado en la fisiopatología del cáncer (Liu y *otros*, 2009) (Houben y Moolenaar, 2011) (Leblanc y Peyruchaud, 2014) y muchos otros procesos biológicos, como el desarrollo vascular, la migración de linfocitos y la inflamación (ver, por ejemplo, Van Meeteren y *otros*, 2007) (Moolenaar y *otros*, 2013) (Knowlden y Georas, 2014). LPA consiste en una cadena de ácido graso simple, una cadena principal de glicerol y un grupo fosfato libre. La gran variedad de acciones celulares y biológicas de LPA se explica por el hecho de que los seis receptores de LPA conocidos muestran una amplia expresión de tejido y pueden acoplarse al menos a seis proteínas G distintas, que, a su vez, se alimentan en múltiples sistemas efectores (Choi y *otros*, 2010).

25 La ATX se procesa a lo largo de la ruta de exportación clásica y se secreta como una glucoproteína catalíticamente activa. El sustrato lipídico principal de ATX, el LPC, es secretado por el hígado y está presente abundantemente en plasma y fluidos intersticiales.

30 Como se indicó anteriormente, la ATX está implicada en el cáncer y otros numerosos estados de enfermedad. El papel de la ATX en el cáncer y varios otros estados de enfermedad se resumen a continuación.

ATX y cáncer

35 La ATX se expresa ampliamente, con los niveles más altos de ARNm detectados en los ganglios linfáticos, cerebro, riñones, testículos, páncreas, pulmones e hígado. La ATX se encuentra sobreexpresada en varios cánceres humanos comunes, mientras que muchas líneas celulares tumorales establecidas expresan la ATX a niveles variables (ver referencias más arriba). La expresión también se detecta en las células del estroma, incluidos los macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales.

40 La ATX es un objetivo atractivo para el tratamiento del cáncer porque actúa extracelularmente y estimula la cascada metastásica en múltiples niveles. Además, la ATX se ha implicado en procesos inflamatorios al regular la migración de linfocitos (Kanda y *otros*, 2008; Zhang y *otros*, 2012; Knowlden y Georas, 2014).

45 Se cree que la ATX actúa de manera autocrina/paracrina para promover la progresión tumoral, es decir, al proporcionar un microambiente invasivo y angiogénico para las células malignas. Un número creciente de estudios respalda un vínculo causal entre el eje ATX-LPA y el cáncer (para una revisión, ver Van Meeteren y *otros*, 2007; Houben AJ, Moolenaar WH (2011). *Cancer Metastasis Rev.* 30:557–65.) (Leblanc y Peyruchaud, 2015).

50 La ATX sobreexpresada promueve la agresividad del tumor, metástasis y angiogénesis en ratones (Liu y *otros*, 2009).

55 La ATX se sobreexpresa en varios cánceres humanos, incluidos el glioblastoma, cáncer de pulmón y de mama, carcinoma de células renales y linfoma de Hodgkin. Además, la ATX es regulada por aumento en las células del estroma de pacientes con cáncer. (Ver, por ejemplo, Zhao y *otros*, 2007).

60 La ATX media el crecimiento inducido por EBV y la supervivencia de las células de linfoma de Hodgkin, mientras que la reducción de la ATX reduce el crecimiento y la viabilidad de las células de linfoma. (Ver, por ejemplo, Baumforth y *otros*, 2005).

La sobreexpresión inducible de los receptores LPA1 en las células de carcinoma de mama promueve el crecimiento tumoral y la metástasis ósea, mientras que la eliminación de LPA1 reduce la progresión tumoral (Bouchabara y *otros* 2006).

65

Los receptores de la ATX y del LPA tienen potencial transformador tanto *in vitro* y en ratones. (Ver, por ejemplo, Taghavi y otros, 2008. Liu y otros. (2009) Cancer Cell. 15:539–50).

La inhibición del receptor LPA1 reduce la metástasis y la latencia metastásica en el cáncer de mama. (Marshall y otros, 2012).

Los niveles séricos de la ATX en pacientes con neoplasias de células B, especialmente linfoma folicular (FL), son más altos que los de sujetos sanos (ver, por ejemplo, Masuda y otros, 2008). La ATX sérica en pacientes con FL se asoció con la carga tumoral y cambió en paralelo con los cursos clínicos de los pacientes. Los niveles plasmáticos de LPA en pacientes con FL se correlacionaron bien con los niveles de ATX. Dado que las células tumorales de pacientes con FL expresaron ATX, la ATX secretada de las células de linfoma probablemente subyace al aumento de ATX en suero. Por lo tanto, el suero ATX es un marcador prometedor para FL.

La actividad de ATX/lysoPLD también está significativamente elevada en efusiones malignas de pacientes con cáncer de ovario. Además, la actividad sérica de la ATX disminuye después de la cirugía de cáncer de próstata y puede reflejar daño postoperatorio o estado nutricional. Ver, por ejemplo, Nakamura y otros, 2007.

Los inhibidores duales de los receptores ATX y pan-LPA inhiben la migración e invasión de células de cáncer de seno y causan regresión tumoral en el modelo de xenoinjerto de cáncer de seno. (Ver, por ejemplo, Zhang y otros, 2009).

La sobreexpresión de los receptores ATX o LPA en el epitelio del cáncer de mama causa una alta frecuencia de carcinomas mamarios de aparición tardía. (Ver, por ejemplo, Liu y otros, 2009).

Los ratones knockout LPA2 tienen una incidencia reducida de carcinoma de colon químicamente inducido. (Ver, por ejemplo, Lin y otros, 2009).

ATX e inflamación

La alta expresión de la ATX se encuentra en las vénulas endoteliales altas (HEV) de los órganos linfoides y en las vénulas en los sitios de inflamación crónica, donde puede desempeñar un papel en el tráfico de células T a través de las paredes endoteliales durante la inflamación. (Ver, por ejemplo, Kanda y otros, 2008). La inyección intravenosa de ATX enzimáticamente inactiva atenuó la migración de las células T a los tejidos linfoides, probablemente a través de la competencia con la ATX endógena. Estos resultados sugieren que la ATX es un objetivo potencial para la terapia antiinflamatoria.

En una línea similar, los investigadores japoneses mostraron recientemente que la inyección de anticuerpos monoclonales neutralizantes contra la ATX en ratones redujo los niveles del LPA en plasma a cero. (Ver, por ejemplo, Nakasaki y otros, 2008). Por lo tanto, parece que el LPA en plasma puede agotarse al atacar la ATX. Estos resultados sugieren que la ATX es un objetivo potencial para la terapia antiinflamatoria.

ATX y diabetes melitus

La expresión de ATX es significativamente regulada por el aumento en el tejido adiposo de pacientes que muestran resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa alterada (ver, por ejemplo, Boucher y otros, 2005). Esto sugiere que la ATX puede servir como un objetivo terapéutico en la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad (Nishimura S, y otros. (2014). ENPP2 Contributes to Adipose Tissue Expansion and Insulin Resistance in Diet-Induced Obesity. Diabetes 63:4154–64).

ATX e hipertensión, aterosclerosis y trombosis

El LPA se acumula en el núcleo lipídico de las placas ateroscleróticas humanas y es el principal constituyente lipídico activador de plaquetas de las placas (ver, por ejemplo, Siess y otros, 1999). Además, debido a su capacidad para estimular la proliferación de células vasculares del músculo liso, el LPA puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de hipertensión y aterosclerosis (ver, por ejemplo, Siess y otros, 2004). La evidencia reciente muestra que la ATX en plasma se asocia con plaquetas durante la agregación y se concentra en el trombo arterial (ver, por ejemplo, Pamuklar y otros, 2009). Por lo tanto, la homeostasis del LPA desequilibrado es un factor de riesgo potencial para la trombosis. Por lo tanto, los inhibidores de la ATX que disminuyen el LPA pueden resultar útiles en el tratamiento de la hipertensión y la aterosclerosis.

ATX y fibrosis

Los ratones que carecen del receptor LPA1 están marcadamente protegidos de la fibrosis pulmonar y la mortalidad (ver, por ejemplo, Tager y otros, 2008). La ausencia de LPA1 conduce a un reclutamiento reducido de fibroblastos y a una fuga vascular, dos respuestas que son excesivas cuando la lesión conduce a la fibrosis en lugar de la reparación. Por lo tanto, el eje ATX-LPA representa un objetivo terapéutico para enfermedades en las que las respuestas aberrantes a la lesión contribuyen a la fibrosis, como la fibrosis pulmonar idiopática,

así como la fibrosis intersticial renal (ver, por ejemplo, Pradere y *otros*, 2007), fibrosis hepática y fibrosis cutánea.

ATX y dolor

Los ratones que carecen del receptor LPA1 también están protegidos contra el dolor neuropático inducido por lesiones y el comportamiento relacionado (ver, por ejemplo, Inoue y *otros*, 2004). Los ratones heterocigotos Enpp2(+/-), que tienen un 50% de proteína ATX en comparación con los ratones de tipo salvaje, muestran aprox. 50% de recuperación del dolor neuropático inducido por lesión nerviosa (ver, por ejemplo, Inoue y *otros*, 2008). Por lo tanto, apuntar a ATX (y sus vías de señalización de LPA aguas abajo) representa una forma novedosa de prevenir el dolor neuropático inducido por la lesión nerviosa.

ATX y enfermedad obstructiva uretral

Se sabe que la contracción del músculo liso es promovida por el ácido lisofosfatídico y se ha demostrado que la inhibición de ATX disminuye la presión intrauretral acompañada de relajación uretral (ver, por ejemplo Saga y *otros*, 2014). Por lo tanto, apuntar a ATX (y sus vías de señalización de LPA aguas abajo) representa un método útil para el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral, como la hiperplasia prostática benigna.

ATX y prurito

Se ha informado que los niveles séricos de ATX se correlacionan con el prurito de la colestasis (Kremer y *otros*, 2012). También se ha demostrado que los niveles séricos de ATX se correlacionan con el prurito en pacientes con dermatitis atópica (Nakao y *otros*, 2014). Esto sugiere que apuntar a la ATX (y sus vías de señalización LPA aguas abajo) representa un método útil para el tratamiento del prurito.

ATX y hepatitis C y BI carcinoma hepatocelular humano

La actividad sérica de ATX y los niveles plasmáticos de LPA aumentan en la hepatitis C crónica (VHC) en asociación con la fibrosis hepática (Watanabe y *otros*, 2007). ATX y los genes relacionados con la vía de señalización de la ATX estaban regulados al alza en pacientes con carcinoma hepatocelular humano (CHC) coinfectados con VHC (Wu y *otros*, 2010). Recientemente se informó que la expresión de ATX en las células tumorales se asocia específicamente con el VHC y que el ATX desempeña un papel clave en la replicación del VHC. (Reynolds y *otros*, 2014). Estudios recientes también han informado que el eje de señalización ATX-LPA desempeña un papel esencial en el ciclo de vida de la hepatitis B crónica (VHB) y la hepatitis C crónica (VHC)(WO2015193669). Por lo tanto, ATX-LPA también es un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la hepatitis B y la hepatitis C.

Inhibidores de la ATX

Ahora se necesitan inhibidores potentes y selectivos de la ATX como punto de partida para el desarrollo de una terapia dirigida contra la ATX. La orientación directa de los receptores LPA parece ser una estrategia menos atractiva, ya que existen al menos seis receptores de LPA distintos que muestran actividades superpuestas (ver Choi y *otros*, (2010). Dado que se informó que la ATX está sujeta a la inhibición del producto por el LPA y la esfingosina – 1– fosfato (S1P) (ver, por ejemplo, van Meeteren y *otros*, 2005), varios lípidos de fosfato y fosfonato sintéticos han sido explorados como inhibidores de la ATX (ver, por ejemplo, Gajewiak y *otros*, 2008; Cui y *otros*, 2007; Jiang y *otros*, 2007; Ferry y *otros*, 2008; Zhang y *otros*, 2009; Cui y *otros*, 2008). Sin embargo, estos inhibidores tienen el peligro inherente de activar inadvertidamente los receptores LPA/S1P aguas abajo, lo que induce lo contrario del efecto deseado. Además, los lípidos ofrecen relativamente pocas vías para la diversificación química y generalmente tienen malas propiedades farmacocinéticas.

Recientemente se han identificado inhibidores no lípidos de la ATX y algunos de ellos se describen en las siguientes patentes: WO2009046841 ; WO2009046804; WO2009046842; WO 2010115491; WO2010060532; WO2010063352; WO2010112116; WO2010112124; US2010/0016258; WO201040080; WO2011006569; WO2011044978; WO2011116867; WO2011053597; WO2011002918; WO2012166415; WO2012005227; WO2012127885; US8268891; WO2012100018; WO2013061297; WO2013054185; WO2014018881; WO2014018887; WO2014081756; WO2014152725; WO2014110000; WO2014168824; WO2014018891; WO2014025708; WO2014025709; WO2014081752; WO2014139882; WO2014143583; WO2014097151; WO 2014048865; WO2014139978; WO 2014133112.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como el definido en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en la presente descripción que comprende un compuesto como se define en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en terapia.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de una afección proliferativa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es
15 un cáncer en humanos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la inflamación.
20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la hipertensión, la aterosclerosis o la trombosis.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento del dolor. En una realización particular, el dolor es dolor neuropático.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral. En una realización particular, la enfermedad obstructiva uretral es la hiperplasia prostática benigna.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento del prurito.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la hepatitis B y/o C.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la fibrosis, que incluye fibrosis pulmonar, renal, hepática y cutánea.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en la producción de un efecto inhibidor de la ATX.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. Adecuadamente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres en humanos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la ATX.

5 En la presente se describe un método para inhibir la ATX *in vitro* o *in vivo*, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En la presente se describe un método para inhibir la proliferación celular *in vitro* o *in vivo*, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En la presente se describe un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

20 En la presente se describe un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

25 En la presente se describe un método para tratar la fibrosis en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción. Adecuadamente, el método es para el tratamiento de fibrosis pulmonar, renal, hepática o cutánea.

30 La presente invención proporciona además un método para sintetizar un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, obtenible por, u obtenido por, u obtenido directamente por un método de síntesis como se define en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos intermedios como se define en la presente descripción que son adecuados para usar en cualquiera de los métodos sintéticos expuestos en la presente descripción documento.

40 Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención son también características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.
Descripción detallada de la invención

45 Definiciones

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se exponen más abajo:

50 Debe tenerse en cuenta que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis y el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, 55 o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, causar regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

60 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

65 En esta descripción, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo

para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(1-6C)alquilo" incluye (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenil(1-6C)alquilo" incluye fenil(1-4C)alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

- 5 El término "(m-nC)" o grupo "(m-nC)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga m a n átomos de carbono.

10 Un grupo "alquilenilo," "alquenilenilo," o "alquinilenilo" es un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo que se coloca entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Así, "(1-6C)alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

15 "(2-6C)alquenilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, como en etenileno, 2,4-pentadienileno, y similares.

20 "(2-6C)alquinilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, como en etinileno, propinileno y butinileno y similares.

"(3-8C)cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

25 "(3-8C)cicloalquenilo" se refiere a un anillo hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, como 3-ciclohexeno-1-ilo o ciclooctenilo.

30 "(3-8C)cicloalquilo-(1-6C)alquilenilo" se refiere a un grupo (3-8C)cicloalquilo unido covalentemente a un grupo (1-6C)alquilenilo, los cuales se definen en la presente descripción.

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

35 El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un sistema de anillos heterocíclicos espiro bicíclicos o monocíclicos, fusionados, puenteados saturados o parcialmente saturados no aromáticos. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dioxanilo, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahidrotienilo, dihidro-1,3-ditio, tetrahidro-2H-tiopirano, y hexahidrotiepin. Oros heterociclos incluyen dihidro-oxatolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo, y octahidrobentiazolilo. Para los heterociclos que contiene azufre, el azufre oxidado que contiene grupos heterociclos SO o SO₂ también están incluidos. Los ejemplos incluyen las formas de sulfóxido y sulfona de tetrahidrotienilo y tiomorfolinilo, tales como tetrahidrotieno 1,1-dióxido y tiomorfolinil 1,1-dióxido. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que lleva 1 o 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. Los grupos heterociclilo particulares son heterociclilos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienil 1,1-dióxido, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo 1,1-dióxido, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo. Como apreciaría un experto en la técnica, cualquier heterociclo puede enlazarse a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en la presente a piperidino o morfolino se refiere a un anillo de piperidina-1-ilo o morfolin-4-ilo que está unido a través del anillo de nitrógeno.

60 Por "sistemas de anillos puenteados" se entiende sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillo heterociclilo puenteados incluyen, aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, azabicyclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

65

Por "sistemas de anillos espiro bicíclicos" se entiende que los dos sistemas de anillo comparten un espiro átomo de carbono común, es decir, el anillo heterocíclico está unido a un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional a través de un solo espiro átomo de carbono común. Los ejemplos de sistemas de anillo espiro incluyen 6-azaspiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano, 2-azaspiro[3.3]heptanos, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanos, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonano.

"Heterociclilo(1-6C)alquilo" se refiere a un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo (1-6C)alquileo, los cuales se definen en la presente descripción.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un anillo mono-, bi-, o policíclico aromático que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término heteroarilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros anulares, y más generalmente de cinco a diez miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5- o 6-miembros o un anillo bicíclico de 9- o 10-miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre sistemas de anillos bi- o policíclicos parcialmente aromáticos en los que al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen por ejemplo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzfuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse a los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero sin limitarse a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo;
- un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo;
- un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de pirrolo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo;
- un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en anillo;
- un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo;
- un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo;
- un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo; y
- un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no se limitan a los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

"Heteroaril(1-6C)alquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (1-6C)alquileo, los cuales se definen en la presente descripción. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo, y similares.

El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye especies monovalentes y especies divalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una realización particular, un arilo es fenilo.

El término "aril(1-6C)alquilo" se refiere a un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (1-6C)alquileo, los cuales se definen en la presente descripción. Los ejemplos de grupos aril-(1-6C)alquilo incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

Esta descripción también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán entendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo heterocíclico(m-nC)alquilo comprende (m-nC)alquilo sustituido por heterocíclico.

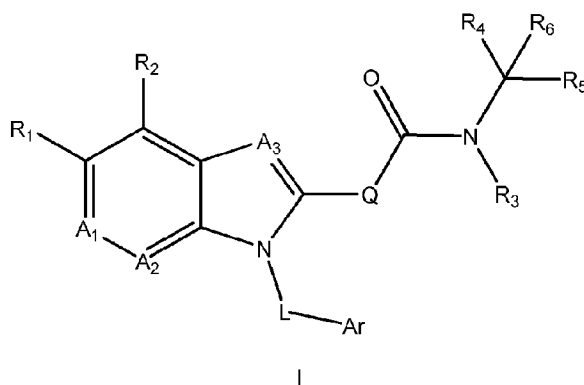
El término "opcionalmente sustituido" se refiere a cualquiera de los grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y aquellas que no están sustituidas. El término "en donde uno/cualquier grupo CH, CH₂, CH₃ o heteroátomo (es decir, NH) dentro de un grupo R¹ está opcionalmente sustituido" adecuadamente significa que (cualquiera) de los radicales hidrógeno del grupo R¹ está sustituido por un grupo estipulado relevante.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

La frase "compuesto de la invención" significa los compuestos que se describen en la presente descripción, tanto genéricamente como específicamente.

Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que tienen la fórmula estructural I que se muestra a continuación:



en donde:

R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi;

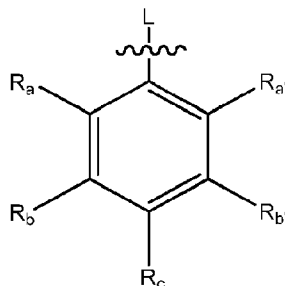
A₁ es N o C-R_d, en donde R_d es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)haloalcoxi;

A₂ es N o C-R_e, en donde R_e es seleccionado de H, F, Cl o (1-2C)alquilo;

A_3 es N o CR_f , en donde R_f es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi, NR_gR_h , OR_g , $C(O)R_g$, $C(O)OR_g$, $OC(O)R_g$, $C(O)N(R_h)R_g$, $N(R_h)C(O)R_g$, $S(O)_yR_g$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_h)R_g$, $N(R_h)SO_2R_g$ o $(CH_2)_zNR_hR_g$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_g y R_h son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;

5 L es un metileno opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo;

Ar es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por H, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, OCF_3 , (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo o un grupo de la Fórmula:



10 en donde:

R_a y $R_{a'}$ son seleccionados independientemente de H, fluoro, (1-2C)alquilo (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi; R_b y $R_{b'}$ son seleccionados independientemente de H, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)fluoroalcoxi o (1-2C)alcoxi;

15 R_c es seleccionado de H, (1-4C)alquilo, halo, hidroxilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, NR_iR_j , OR_i , $C(O)R_i$, $C(O)OR_i$, $OC(O)R_i$, $C(O)N(R_j)R_i$, $N(R_j)C(O)R_i$, $S(O)_yR_i$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_j)R_i$, $N(R_j)SO_2R_i$ o $(CH_2)_zNR_jR_i$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_i y R_j son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo; o

20 R_c es un grupo de la Fórmula:



25 en donde:

L_1 es (1-2C)alquilenilo o $-O-(1-2C)alquilenilo$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo; y

B es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halo o (1-2C)alquilo;

30 Q es un grupo de la Fórmula:

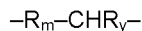


en donde:

35 R_k es CH_2 , NR_l o O, en donde R_l es seleccionado de H o (1-2C)alquilo; y

R_x es H o (1-2C)alquilo;

o Q es un grupo de la Fórmula:



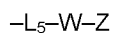
40 en donde:

R_m es O, S, SO, SO_2 o $SO(NH)$; and

R_y es H o (1-2C)alquilo;

45 R_3 es seleccionado de H o (1-6C)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_nR_o , OR_n , $C(O)R_n$, $C(O)OR_n$, $OC(O)R_n$, $C(O)N(R_o)R_n$, $N(R_o)C(O)R_n$, $S(O)_yR_n$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_o)R_n$, $N(R_o)SO_2R_n$ o $(CH_2)_zNR_oR_n$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_n y R_o son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

50 R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, amido, ureido, (3-4C)cicloalquilo, (3-4C)cicloalquilo(1-4C)alquilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo o (3-4C)cicloalquilo(1-4C)alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, NR_pR_q , OR_p , $C(O)R_p$, $C(O)OR_p$, $OC(O)R_p$, $C(O)N(R_q)R_p$, $N(R_q)C(O)R_p$, $S(O)_yR_p$ (donde y es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_q)R_p$, $N(R_q)SO_2R_p$ o $(CH_2)_zNR_qR_p$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_p y R_q son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; R_5 es seleccionado de un grupo de Fórmula:



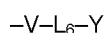
en donde:

L₅ está ausente;

W está ausente o seleccionado de C(O), C(O)O, C(O)N(R_t), en donde R_t es seleccionado de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_sR_t, OR_s, C(O)R_s, C(O)OR_s, OC(O)R_s, C(O)N(R_t)R_s, N(R_t)C(O)R_s, S(O)_yR_s (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_t)R_s, N(R_t)SO₂R_s o (CH₂)_zNR_sR_t (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o

Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



en donde

V está ausente o seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R_u), C(O), C(O)O o OC(O), en donde R_u es hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L₆ está ausente o un (1-4C)alqueno opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo;

Y es seleccionado de amino, (1-6C)alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, amino, (1-2C)haloalquilo, NR_{aa}R_{bb}, OCF₃ o (1-2C)alcoxi, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;

o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros o anillo (3-6C)carbociclilo;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, NR_vR_w, C(O)R_v, C(O)OR_v, OC(O)R_v, C(O)N(R_w)R_v, N(R_w)C(O)R_v, S(O)_yR_v (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_w)R_v, N(R_w)SO₂R_v o (CH₂)_zNR_vR_w (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_v y R_w son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

R₆ es seleccionado de H o (1-2C)alquilo;

con la condición de que:

(i) solo uno o dos de A₁, A₂ y A₃ pueden ser N;

(ii) A₁ y A₂ ambos no pueden ser CH;

(iii) cuando R₁ y R₂ son H, A₁ es CH, A₂ es N, A₃ es N, Q es etileno, R₃ es H, R₄ es H, R₆ es H, L es metileno, R₅ es: fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metilsulfanil-fenilo, 4-fluorofenilo, 2-furanilo, 5-(4-morfolinilometil)-2-furanilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 1,3-benzodioxil-5-ilo, o 1-[(3-clorofenil)metil]-4-piperidinilo;

entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo;

(iv) cuando R₄ y R₆ son H, R₅ es furanilo y Ar es fenilo, R_m no es S; y

(v) cuando R₁ y R₂ son H, A₁ es CH, A₂ es N, A₃ es N, L es metileno, Q es etileno, R₃ es Me, R₄ es H, R₆ es H, y R₅ es un grupo de Fórmula L₅-W-Z, en donde L₅ está ausente, W está ausente y Z es fenilo; entonces Ar no es fenilo.

En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula I definidos en la presente descripción son como se definieron anteriormente con la condición de que (condición (iii)) cuando R₁ y R₂ son H, A₁ es CH, A₂ es N, A₃ es N, Q es etileno, R₃ es H, R₄ es H, R₆ es H, L es metileno, entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo.

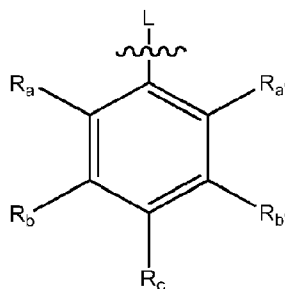
En una realización adicional de la invención, los compuestos de Fórmula I definidos en la presente descripción son como se definieron anteriormente con la condición de que (condición (iii)) cuando R₄ y R₆ son H, entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo.

En una realización adicional de la invención, los compuestos de Fórmula I definidos en la presente descripción son como se definieron anteriormente con la condición de que (condición (iii)) cuando R₄ es H, entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo.

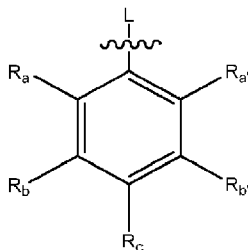
Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la Fórmula I, o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique lo contrario, cada uno de A₁, A₂, A₃, L, Ar, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c y cualquier grupo sustituto asociado tiene cualquiera de los significados definidos aquí anteriormente o en cualquiera de los párrafos (1) a (72) en adelante:—

(1) A₁ es N o C—R_d, en donde R_d es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)fluoroalcoxi;

- (2) A_1 es N o $C-R_d$, en donde R_d es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, CF_3 , (1-2C)alcoxi o OCF_3 ;
- (3) A_1 es N o $C-R_d$, en donde R_d es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, CF_3 , OMe o OCF_3 ;
- (4) A_1 es N o $C-R_d$, en donde R_d es seleccionado de H, fluoro o metilo;
- 5 (5) A_1 es N o $C-R_d$, en donde R_d es seleccionado de H o metilo;
- (6) A_1 es N o CH;
- (7) A_1 es CH;
- (8) A_2 es N o $C-R_e$, en donde R_e es seleccionado de H, F o metilo;
- (9) A_2 es N o $C-R_e$, en donde R_e es seleccionado de H o F;
- 10 (10) A_2 es N o CH;
- (11) A_2 es N;
- (12) A_3 es N o CR_f , en donde R_f es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi, NR_gR_h , OR_g , $C(O)R_g$, $C(O)OR_g$, $OC(O)R_g$, $C(O)N(R_h)R_g$, $N(R_h)C(O)R_g$, $S(O)_yR_g$ (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_g y R_h son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;
- 15 (13) A_3 es N o CR_f , en donde R_f es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi, NR_gR_h , $C(O)R_g$, en donde R_g y R_h son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;
- (14) A_3 es N o CR_f , en donde R_f es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)fluoroalcoxi;
- 20 (15) A_3 es N o CR_f , en donde R_f es seleccionado de H, halo, metilo, CF_3 , OMe, OCF_3 ;
- (16) A_3 es N o CR_f , en donde R_f es seleccionado de H, fluoro, metilo, CF_3 ;
- (17) A_3 es N o CH;
- (18) A_3 es N;
- 25 (19) L es a metileno opcionalmente sustituido por metilo u oxo;
- (20) L es a metileno opcionalmente sustituido por metilo;
- (21) L es un metileno;
- (22) Ar es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por H, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, OCF_3 , (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo o un grupo de la Fórmula:
- 30

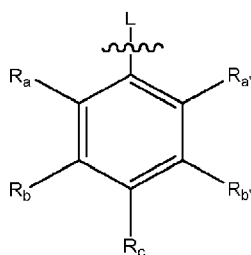


- en donde:
- 35 R_a , $R_{a'}$, R_b , $R_{b'}$ y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);
- (23) Ar es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por H, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, OCF_3 , (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un grupo de la Fórmula:



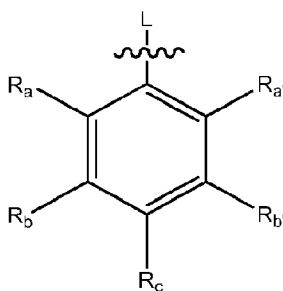
40

- en donde:
- 45 R_a , $R_{a'}$, R_b , $R_{b'}$ y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);
- (24) Ar es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por H, halo, (1-4C)alquilo, CF_3 , OCF_3 , (1-2C)alcoxi, ciclopropilo, ciclobutilo o un grupo de la Fórmula:



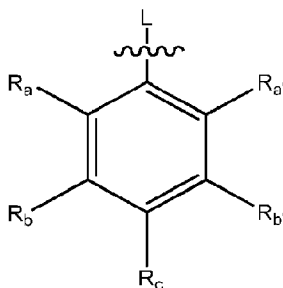
en donde:

- 5 R_a, R_a', R_b, R_b' y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);
 (25) Ar es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por H, halo, metilo, CF₃, OCF₃, OMe o un grupo de la Fórmula:



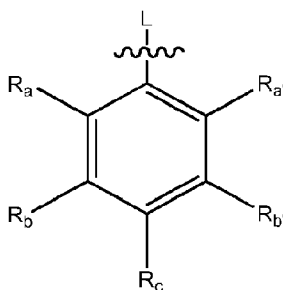
en donde:

- 10 R_a, R_a', R_b, R_b' y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);
 (26) Ar es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por H, fluoro, metilo, CF₃, OCF₃, OMe o un grupo de la Fórmula:



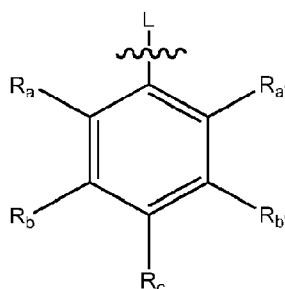
en donde:

- 15 R_a, R_a', R_b, R_b' y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);
 (27) Ar es un heteroarilo de 5 miembros o un grupo de la Fórmula:



en donde:

- 20 R_a, R_a', R_b, R_b' y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);
 (28) Ar es un grupo de la Fórmula:



en donde:

R_a , $R_{a'}$, R_b , $R_{b'}$ y R_c son como se describieron anteriormente o como se describen en los párrafos (28) a (36);

(29) R_a y $R_{a'}$ son seleccionados independientemente de H, fluoro, metilo, metoxi, o OCF_3 ;

(30) R_a y $R_{a'}$ son seleccionados independientemente de H, metilo, metoxi, o OCF_3 ;

(31) R_a y $R_{a'}$ son H;

(32) R_b y $R_{b'}$ son seleccionados independientemente de H, fluoro, metilo, OCF_3 o metoxi;

(33) R_b y $R_{b'}$ son H;

(34) R_c es seleccionado de H, (1-4C)alquilo, halo, hidroxilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, NR_iR_j , $C(O)R_i$, $C(O)OR_i$, $OC(O)R_i$, en donde R_i y

R_j son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo; o

R_c es un grupo de la Fórmula:



en donde:

L_1 es (1-2C)alquilenilo o $-O-(1-2C)$ alquilenilo opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo; y

B es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halo o (1-2C)alquilo;

(35) R_c es seleccionado de H, (1-4C)alquilo, halo, hidroxilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, NR_iR_j , $C(O)R_i$, $C(O)OR_i$, $OC(O)R_i$, en donde R_i y R_j son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo; o

R_c es un grupo de la Fórmula:



en donde:

L_1 es (1-2C)alquilenilo o $-O-(1-2C)$ alquilenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo; y

B es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halo o (1-2C)alquilo;

(36) R_c es seleccionado de H, (1-2C)alquilo, halo, hidroxilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, o

R_c es un grupo de la Fórmula:



en donde:

L_1 es (1-2C)alquilenilo o opcionalmente sustituido por metilo u oxo o $-O-(1-2C)$ alquilenilo; y

B es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con fluoro o metilo;

(37) R_c es seleccionado de H, halo, hidroxilo, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)fluoroalcoxi, o

R_c es un grupo de la Fórmula:



en donde:

L_1 es (1-2C)alquilenilo opcionalmente sustituido por metilo u oxo o $-O-(1-2C)$ alquilenilo; y

B es fenilo opcionalmente sustituido con fluoro o metilo;

(38) R_c es seleccionado de H, F, Cl, Br, OMe, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)fluoroalcoxi o R_c es un grupo de la Fórmula:



en donde:

L₁ es (1-2C)alquileo opcionalmente sustituido por oxo o -O-(1C)alquileo; y

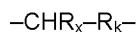
B es fenilo;

(39) R_c es seleccionado de H, F, Cl, Br, OMe, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)fluoroalcoxi;

(40) R_c es seleccionado de (1-2C)fluoroalquilo o (1-2C)fluoroalcoxi;

5 (41) R_c es (1-2C)fluoroalcoxi;

(42) Q es un grupo de la Fórmula:



10 en donde:

R_k es CH₂, NR_l o O, en donde R_l es seleccionado de H o metilo; y

R_x es H o metilo;

o Q es un grupo de la Fórmula:

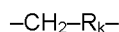
15 $-\text{R}_m-\text{CHR}_y-$

en donde:

R_m es O, S, SO, SO₂ o SO(NH); and

R_y es H o metilo;

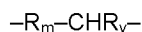
20 (43) Q es un grupo de la Fórmula:



en donde:

25 R_k es CH₂, NR_l o O, en donde R_l es seleccionado de H o metilo;

o Q es un grupo de la Fórmula:



30 en donde:

R_m es O, S, SO o SO₂; y

R_y es H o metilo;

(44) Q es un grupo de la Fórmula:

35 $-\text{CH}_2-\text{R}_k-$

en donde:

R_k es CH₂, NR_l o O, en donde R_l es seleccionado de H o metilo;

o Q es un grupo de la Fórmula:

40 $-\text{R}_m-\text{CHR}_y-$

en donde:

R_m es O, SO o SO₂; y

45 R_y es H o metilo;

(45) Q es -CH₂CH₂-;

(46) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi;

(47) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi;

50 (48) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo, halo, CF₃, OMe o OCF₃;

(49) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo o halo;

(50) R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, metilo o fluoro;

(51) R₃ es seleccionado de H o (1-6C)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo o NR_nR_o, en donde R_n y R_o son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

(52) R₃ es seleccionado de H o (1-6C)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo o (1-2C)alquilo;

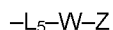
60 (53) R₃ es seleccionado de H o (1-6C)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, ciano, hidroxilo o metilo;

(54) R₃ es seleccionado de H o (1-4C)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metilo;

65 (55) R₃ es seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

(56) R₃ es H;

- (57) R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, amido, ureido, (3-4C)cicloalquilo, (3-4C)cicloalquilo(1-4C)alquilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo o (3-4C)cicloalquilo(1-4C)alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi o NR_pR_q , en donde R_p y R_q son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;
- (58) R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, amido, ureido, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi o NR_pR_q , en donde R_p y R_q son cada uno independientemente seleccionado de H o metilo;
- (59) R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, amido, ureido, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, hidroxilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi o (1-4C)fluoroalcoxi;
- (60) R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, hidroxilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi o (1-4C)fluoroalcoxi;
- (61) R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, amino, mercapto, hidroxilo, metilo, CF_3 , o OCF_3 ;
- (62) R_4 es H, (1-4C)alquilo o carboxilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, mercapto o hidroxilo;
- (63) R_4 es (1-4C)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, mercapto o hidroxilo;
- (64) R_4 es (1-4C)alquilo;
- (65) R_5 es un grupo de Fórmula:



en donde:

- L_5 está ausente;
- W está ausente o seleccionado de C(O), C(O)O, C(O)N(R_r), en donde R_r es seleccionado de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y
- Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_sR_t , C(O) R_s , C(O)OR s , OC(O) R_s , C(O)N(R_t) R_s , N(R_t)C(O) R_s , S(O) yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o
- Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



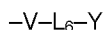
en donde

- V está ausente o seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R_o), C(O), C(O)O o OC(O), en donde R_o es hidrógeno o (1-2C)alquilo;
- L_6 está ausente o un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo;
- Y es seleccionado de amino, (1-6C)alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, amino, (1-2C)haloalquilo, $NR_{aa}R_{bb}$, OCF_3 o (1-2C)alcoxi, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;
- o R_4 y R_5 están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros o anillo (3-6C)carbociclilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi o (1-4C)fluoroalcoxi;
- (66) R_5 es un grupo de Fórmula:



en donde:

- L_5 está ausente;
- Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alqueno, (2-4C)alquino, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_sR_t , C(O) R_s , C(O)OR s , S(O) yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o
- Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



en donde

- 5 V está ausente o seleccionado de O, S, SO, SO₂, N(R_o) o C(O), en donde R_o es hidrógeno o (1-2C)alquilo;
 L₆ está ausente o es un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por metilo u oxo;
 Y es seleccionado de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo,
 amino, (1-2C)haloalquilo, NR_{aa}R_{bb}, OCF₃ o (1-2C)alcoxi, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente
 10 seleccionado de H o (1-2C)alquilo;
 o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
 cicloalquilo de 5 o 6 miembros
 que se fusiona con un anillo de fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros o (3-
 6C)carbociclilo;
 15 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo,
 amino, mercapto, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, CF₃, OMe o OCF₃;
 (67) R₅ es un grupo de Fórmula:

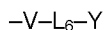


20

en donde:

L₅ está ausente;

- Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de halo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, amino, mercapto, ciano, hidroxilo,
 25 carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_sR_t, C(O)R_s, C(O)OR_s, S(O)_yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en
 donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o
 Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



30

en donde

V está ausente o seleccionado de O o N(R_o) en donde R_o es hidrógeno o metilo;

L₆ está ausente o es un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por metilo u oxo;

- Y es seleccionado de fenilo, heteroarilo de 5 miembros, (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido
 con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, NR_{aa}R_{bb},
 35 amino, (1-2C)haloalquilo, OCF₃ o (1-2C)alcoxi, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente
 seleccionado de H o metilo;
 o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman (un anillo
 cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente
 40 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, amino, mercapto, hidroxilo, (1-2C)alquilo, CF₃,
 OMe o OCF₃;
 (68) R₅ es un grupo de Fórmula:



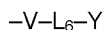
45

en donde:

L₅ está ausente;

Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de halo, CF₃, (1-2C)alcoxi, OCF₃ amino, mercapto, hidroxilo, (1-2C)alquilo, NR_sR_t, C(O)R_s,
 50 C(O)OR_s, S(O)_yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de
 H o (1-4C)alquilo; o

Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



55

en donde

V está ausente o seleccionado de O o N(R_o) en donde R_o es hidrógeno o metilo;

L₆ está ausente o es un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por metilo u oxo;

- Y es seleccionado de (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, NR_{aa}R_{bb}, CF₃, OCF₃ o OMe, en donde R_{aa}
 60 y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o metilo;
 o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
 cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metilo, CF₃, o OCF₃;
 65 (69) R₅ es un grupo de Fórmula:



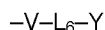
en donde:

L₅ está ausente;

5 Z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CF₃, (1-2C)alcoxi, OCF₃ amino, mercapto, hidroxilo, (1-2C)alquilo, NR_sR_t, C(O)R_s, C(O)OR_s, S(O)_yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o

Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:

10



en donde

V está ausente o seleccionado de O o N(R_o) en donde R_o es hidrógeno o metilo;

15

L₆ está ausente o es un (1-4C);

Y es seleccionado de (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, NR_{aa}R_{bb}, CF₃, OCF₃ o OMe, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o metilo;

20

o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo;

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metilo, CF₃, o OCF₃;

(70) R₅ es un grupo de Fórmula:

25



en donde:

L₅ está;

30

Z es fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CF₃, (1-2C)alcoxi, OCF₃ amino, mercapto, hidroxilo, (1-2C)alquilo, NR_sR_t, C(O)R_s, C(O)OR_s, S(O)_yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o

Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:

35



en donde

V está ausente o seleccionado de O o N(R_o) en donde R_o es hidrógeno o metilo;

40

L₆ está ausente o es un (1-4C);

Y es seleccionado de (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, NR_{aa}R_{bb}, CF₃, OCF₃ o OMe, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o metilo;

(71) R₆ es seleccionado de H o metilo;

45

(72) R₆ es H.

Adecuadamente, un grupo heteroarilo o heterociclilo como se define en la presente descripción es un grupo heteroarilo o heterociclilo monocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S.

50

Adecuadamente, un heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S.

Adecuadamente, un grupo heterociclilo es un anillo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S. Más adecuadamente, un grupo heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S [por ejemplo, morfolinilo (por ejemplo, 4-morfolinilo), oxetano, metiloxetano (por ejemplo, 3-metiloxetano), pirrolidinona (por ejemplo, pirrolidin-2-ona)].

55

Adecuadamente un grupo arilo es fenilo.

60

Adecuadamente, A₁ es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores. Más adecuadamente, A₁ es N o CH.

Adecuadamente, A₂ es como se define en cualquiera de los párrafos (8) a (11) anteriores. Más adecuadamente, A₂ es N o CH.

65

Adecuadamente, A_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores. Más adecuadamente, A_3 es N o CH.

5 Adecuadamente, L es como se define en cualquiera de los párrafos (19) a (21) anteriores. Más adecuadamente, L es metileno.

Adecuadamente, Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (22) a (28) anteriores. Más preferentemente, Ar es como se define en el párrafo (28). En una realización particular, Ar es un *para*-halofenilo, por ejemplo, *p*-fluorofenilo o *p*-clorofenilo.

10 Adecuadamente, R_a y $R_{a'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (29) a (31) anteriores. Mas preferentemente, R_a y $R_{a'}$ son como se definen en el párrafo (31).

15 Adecuadamente, R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores. En una realización, R_a y $R_{a'}$ son como se definen en el párrafo (33).

Adecuadamente, R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores. Mas preferentemente, R_c es como se define en el párrafo (41).

20 Adecuadamente, Q es como se define en cualquiera de los párrafos (42) a (45) anteriores. Mas preferentemente, Q es como se define en el párrafo (45).

25 Adecuadamente, R_1 y R_2 son como se definen en cualquiera de los párrafos (46) a (50) anteriores. Mas preferentemente, R_1 y R_2 son como se definen en el párrafo (50). En una realización particular, R_1 y R_2 son hidrógeno.

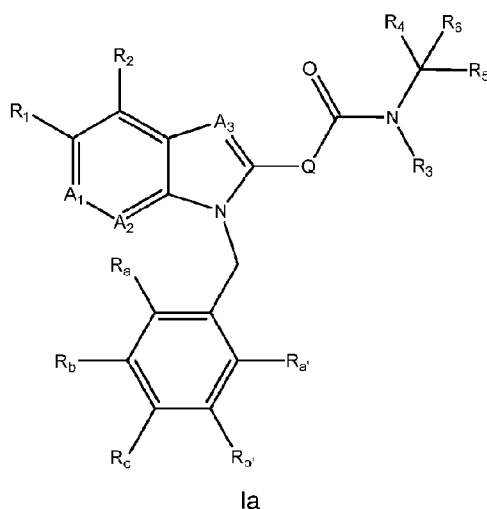
Adecuadamente, R_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (51) a (56) anteriores. Mas preferentemente, R_3 es como se define en el párrafo (56).

30 Adecuadamente, R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores. Mas preferentemente, R_4 es como se define en el párrafo (64). En una realización particular, R_4 es metilo.

Adecuadamente, R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores. Mas preferentemente, R_5 es como se define en el párrafo (70).

35 Adecuadamente, R_6 es como se define en cualquiera de los párrafos (71) a (72) anteriores. Mas preferentemente, R_6 es como se define en el párrafo (71).

40 En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno y Ar es un fenilo sustituido como se define en la presente descripción, es decir, los compuestos tienen la Fórmula estructural Ia (una subdefinición de la Fórmula I) mostrados a continuación:



45 en donde A_1 , A_2 , A_3 , Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_a , $R_{a'}$, R_b , $R_{b'}$ y R_c cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ia:

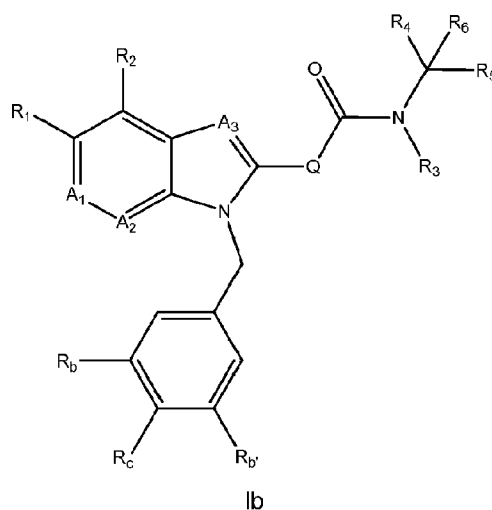
A_1 es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores;

A_2 es como se define en cualquiera de los párrafos (8) a (11) anteriores;
 A_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores;
 R_a y $R_{a'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (29) a (31) anteriores;
 R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores;
 R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;
 Q es como se define en cualquiera de los párrafos (42) a (45) anteriores;
 R_1 y R_2 son como se definen en cualquiera de los párrafos (46) a (50) anteriores;
 R_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (51) a (56) anteriores;
 R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores;
 R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores; y
 R_6 es como se define en cualquiera de los párrafos (71) a (72) anteriores.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ia:

A_1 es como se define en el párrafo (7) anterior;
 A_2 es como se define en el párrafo (10) anterior;
 A_3 es como se define en el párrafo (17) anterior;
 R_a y $R_{a'}$ son como se definen en el párrafo (31) anterior;
 R_b y $R_{b'}$ son como se definen en el párrafo (33) anterior;
 R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;
 Q es como se define en el párrafo (45) anterior;
 R_1 y R_2 son como se definen en el párrafo (50) anterior;
 R_3 es como se define en el párrafo (56) anterior;
 R_4 es como se define en el párrafo (64) anterior;
 R_5 es como se define en el párrafo (70) anterior; y
 R_6 es como se define en el párrafo (71) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, Ar es un fenilo sustituido mostrados a continuación y R_a y $R_{a'}$ son H, es decir, los compuestos tienen la Fórmula estructural Ib (una subdefinición de la Fórmula I) mostrados a continuación:



en donde A_1 , A_2 , A_3 , Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_b , $R_{b'}$ y R_d cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

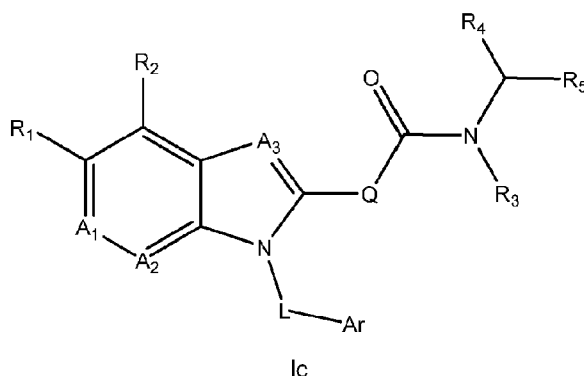
En una realización de los compuestos de Fórmula Ib:

A_1 es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores;
 A_2 es como se define en cualquiera de los párrafos (8) a (11) anteriores;
 A_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores;
 R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores;
 R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;
 Q es como se define en cualquiera de los párrafos (42) a (45) anteriores;
 R_1 y R_2 son como se definen en cualquiera de los párrafos (46) a (50) anteriores;
 R_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (51) a (56) anteriores;
 R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores;
 R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores; y
 R_6 es como se define en cualquiera de los párrafos (71) a (72) anteriores.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ib:

A_1 es como se define en el párrafo (7) anterior;
 A_2 es como se define en el párrafo (10) anterior;
 A_3 es como se define en el párrafo (17) anterior;
 R_b y $R_{b'}$ son como se definen en el párrafo (33) anterior;
 R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;
 Q es como se define en el párrafo (45) anterior;
 R_1 y R_2 son como se definen en el párrafo (50) anterior;
 R_3 es como se define en el párrafo (56) anterior;
 R_4 es como se define en el párrafo (64) anterior;
 R_5 es como se define en el párrafo (70) anterior; y
 R_6 es como se define en el párrafo (71) anterior.

En otro grupo de compuestos de la invención, R_6 es hidrógeno, es decir, los compuestos tienen la Fórmula estructural Ic mostrados a continuación:



en donde A_1 , A_2 , A_3 , Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L y Ar cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

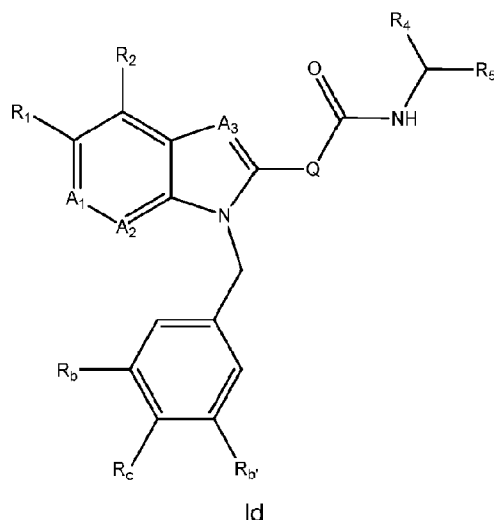
En una realización de los compuestos de Fórmula Ic:

A_1 es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores;
 A_2 es como se define en cualquiera de los párrafos (8) a (11) anteriores;
 A_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores; y
 L es como se define en cualquiera de los párrafos (19) a (21) anteriores;
 Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (22) a (28) anteriores y R_a y $R_{a'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (29) a (31) anteriores, R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores y R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;
 Q es como se define en cualquiera de los párrafos (42) a (45) anteriores;
 R_1 y R_2 son como se definen en cualquiera de los párrafos (46) a (50) anteriores;
 R_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (51) a (56) anteriores;
 R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores;
 R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores; y
 R_6 es como se define en cualquiera de los párrafos (71) a (72) anteriores.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ic:

A_1 es como se define en el párrafo (7) anterior;
 A_2 es como se define en el párrafo (10) anterior;
 A_3 es como se define en el párrafo (17) anterior;
 L es como se define en el párrafo (21) anterior;
 Ar es como se define en uno cualquiera de los párrafos (28), y R_a y $R_{a'}$ son como se definen en el párrafo (31) anterior, R_b y $R_{b'}$ son como se definen en el párrafo (33) anterior y R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;
 Q es como se define en el párrafo (45) anterior;
 R_1 y R_2 son como se definen en el párrafo (50) anterior;
 R_3 es como se define en el párrafo (56) anterior;
 R_4 es como se define en el párrafo (64) anterior;
 R_5 es como se define en el párrafo (70) anterior; y
 R_6 es como se define en el párrafo (71) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, Ar es un fenilo sustituido mostrados a continuación, R_6 y R_3 son H, y R_a y $R_{a'}$ son H, es decir, los compuestos tienen la Fórmula estructural Id (una subdefinición de la Fórmula I) mostrados a continuación:



en donde A₁, A₂, A₃, Q, R₁, R₂, R₄, R₅, R_b, R_{b'} y R_c cada uno tiene uno cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los compuestos de Fórmula Id:

A₁ es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores;

A₂ es como se define en cualquiera de los párrafos (8) a (11) anteriores;

A₃ es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores;

R_b y R_{b'} son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores;

R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;

Q es como se define en cualquiera de los párrafos (42) a (45) anteriores;

R₁ y R₂ son como se definen en cualquiera de los párrafos (46) a (50) anteriores;

R₄ es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores; y

R₅ es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores.

En una realización de los compuestos de Fórmula Id:

A₁ es como se define en el párrafo (7) anterior;

A₂ es como se define en el párrafo (10) anterior;

A₃ es como se define en el párrafo (17) anterior;

R_b y R_{b'} son como se definen en el párrafo (33) anterior;

R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;

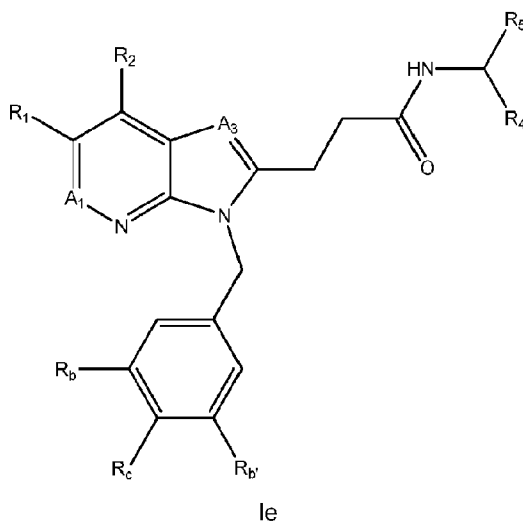
Q es como se define en el párrafo (45) anterior;

R₁ y R₂ son como se definen en el párrafo (50) anterior;

R₄ es como se define en el párrafo (64) anterior; y

R₅ es como se define en el párrafo (70) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, Ar es un fenilo sustituido mostrados a continuación, R₆ y R₃ son H, Q es -CH₂CH₂-, A₂ es N y R_a y R_{a'} son H, es decir, los compuestos tienen la Fórmula estructural le (una subdefinición de la Fórmula I) mostrados a continuación:



en donde A_1 , A_3 , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_b , $R_{b'}$ y R_c cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En una realización de los compuestos de Fórmula Ie:

A_1 es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores;

A_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores;

R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores;

10

R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;

R_1 y R_2 son como se definen en cualquiera de los párrafos (45) a (50) anteriores;

R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores; y

R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores.

15

En una realización de los compuestos de Fórmula Ie:

A_1 es como se define en el párrafo (7) anterior;

A_3 es como se define en el párrafo (17) anterior;

R_b y $R_{b'}$ son como se definen en el párrafo (33) anterior;

R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;

20

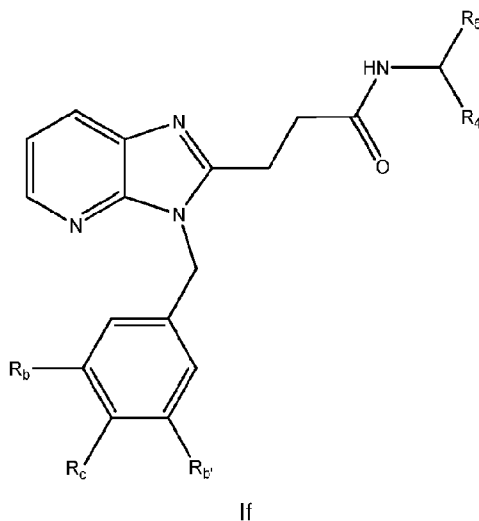
R_1 y R_2 son como se definen en el párrafo (50) anterior;

R_4 es como se define en el párrafo (64) anterior; y

R_5 es como se define en el párrafo (70) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, Ar es un fenilo sustituido mostrados a continuación, R_1 , R_2 , R_6 y R_3 son H, Q es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, A_2 y A_3 son N, A_2 es CH y R_a y $R_{a'}$ son H, es decir, los compuestos tienen la Fórmula estructural If (una subdefinición de la Fórmula I) mostrados a continuación:

25



en donde R_4 , R_5 , R_b , $R_{b'}$ y R_c cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los compuestos de Fórmula If:

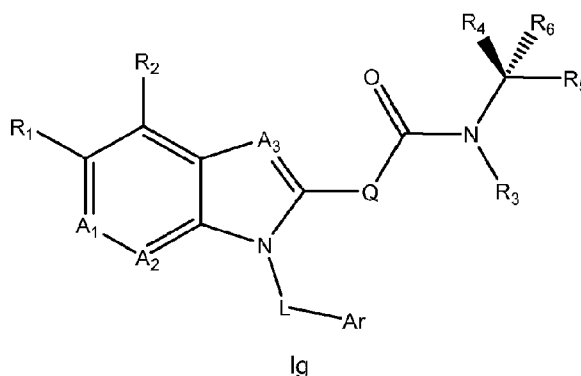
- 5 R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores;
 R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;
 R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores; y
 R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores.

10 En una realización de los compuestos de Fórmula If:

R_b y $R_{b'}$ son como se definen en el párrafo (33) anterior;
 R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;
 R_4 es como se define en el párrafo (64) anterior; y
 R_5 es como se define en el párrafo (70) anterior.

15

En un grupo particular de compuestos de la invención, R_4 , R_5 y R_6 son diferentes grupos y el compuesto de Fórmula I tiene la siguiente estereoquímica que se muestra en la Fórmula Ig a continuación:



20

en donde A_1 , A_2 , A_3 , Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , L y Ar cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ig:

- 25 A_1 es como se define en cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores;
 A_2 es como se define en cualquiera de los párrafos (8) a (10) anteriores;
 A_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (12) a (18) anteriores; y
 L es como se define en cualquiera de los párrafos (19) a (21) anteriores;
 Ar es como se define en cualquiera de los párrafos (22) a (28) anteriores y R_a y $R_{a'}$ son como se definen en
30 cualquiera de los párrafos (29) a (31) anteriores, R_b y $R_{b'}$ son como se definen en cualquiera de los párrafos (32) a (33) anteriores y R_c es como se define en cualquiera de los párrafos (34) a (41) anteriores;
 Q es como se define en cualquiera de los párrafos (42) a (45) anteriores;
 R_1 y R_2 son como se definen en cualquiera de los párrafos (46) a (50) anteriores;
 R_3 es como se define en cualquiera de los párrafos (51) a (56) anteriores;
35 R_4 es como se define en cualquiera de los párrafos (57) a (64) anteriores;
 R_5 es como se define en cualquiera de los párrafos (65) a (70) anteriores; y
 R_6 es como se define en cualquiera de los párrafos (71) a (72) anteriores.

En una realización de los compuestos de Fórmula Ig:

- 40 A_1 es como se define en el párrafo (7) anterior;
 A_2 es como se define en el párrafo (10) anterior;
 A_3 es como se define en el párrafo (17) anterior;
 L es como se define en el párrafo (21) anterior;
 Ar es como se define en uno cualquiera de los párrafos (28), y R_a y $R_{a'}$ son como se definen en el párrafo (31)
45 anterior, R_b y $R_{b'}$ son como se definen en el párrafo (33) anterior y R_c es como se define en el párrafo (41) anterior;
 Q es como se define en el párrafo (45) anterior;
 R_1 y R_2 son como se definen en el párrafo (50) anterior;
 R_3 es como se define en el párrafo (56) anterior;
50 R_4 es como se define en el párrafo (64) anterior;
 R_5 es como se define en el párrafo (70) anterior; y
 R_6 es como se define en el párrafo (71) anterior.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y, en particular, cualquiera de los siguientes:

- 5 3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
- 3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-tiofen-2-ilmetil-propionamida;
- 3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((R)-1-fenil-etil)-propionamida;
- 3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-metil-bencil)-propionamida;
- N-(3-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 10 N-((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-((1R,2R)-2-Hidroxi-indan-1-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 15 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-difluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 20 N-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(4-Bromo-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
- N-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(4-cloro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 25 N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(4-Bromo-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-propionamida;
- 30 N-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 35 N-(S)-Indan-1-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-propionamida;
- 40 N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(4-Dimetilamino-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 45 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-propionamida;
- N-(1-Piridin-4-il-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[1-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 50 N-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-((R)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(S)-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxifenil)-etil]-propionamida;
- 55 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-Ciclohexilmetil-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 60 terc-butil éster del ácido 4-(1-{3-[3-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-etil)-piperidina-1-carboxílico;
- N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-(3-tiofen-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-propionamida;
- 65 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-propionamida;

- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxipropil]-propionamida;
 N-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxietil]-propionamida;
 5 terc-Butil éster del ácido 4-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
 N-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 10 terc-Butil éster del ácido (S)-3-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(S)-indan-1-il-propionamida;
 N-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 15 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-propionamida;
 N-(4-Dimetilamino-bencil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((1 R,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-propionamida;
 N-((S)-1-Ciclopropil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[6-Bromo-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-propionimida)];
 20 N-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-dimetilamino-bencil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-propionamida;
 25 terc-Butil éster del ácido (R)-3-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-propionamida;
 N-Tiazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[6-Bromo-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-propionimida)];
 30 N-Ciclohexilmetil-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida; 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-propionamida;
 N-[1,3,4-Tiadiazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-metoxi-4-trifluorometoxibencil)-propionamida;
 35 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-2-ilmetil-propionamida; 3-[3-(4-benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-Oxazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida; N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 40 3-[3-(4-Benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-(5-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-4-ilmetil-propionamida; N-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 45 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida;
 50 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
 3-[7-Fluoro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzimidazol-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida;
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 55 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-metil-1-fenil-butil)-propionamida;
 60 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 3-[6-Fluoro-3-(2-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metil-bencil)-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-metil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-metil-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 65 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-metil-bencil)-propionamida;

- N-(3,4-Difluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-p-tolil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 3-[3-(3-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 5 3-[3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-ciclohexilmetil-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-1-fenil-etil)-propionamida;
 N-isopropilo-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(2-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metil-bencil)-propionamida;
 10 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-propionamida;
 N-(3-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(3-metil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-metil-propionamida;
 N-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(2-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 15 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-
 20 2-il]-propionamida;
 N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-
 propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida;
 N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-
 25 propionamida;
 N-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Cloro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 30 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-butil)-propionamida;
 terc-Butil éster del ácido 4-({3-[3-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionilamino}-
 metil)-piperidina-1-carboxílico;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(1-metil-1-fenil-etil)-propionamida;
 35 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[1-(4-Cloro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[5-fluoro-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-
 propionamida
 3-[1-(4-Fluoro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 40 3-[1-(4-Cloro-bencil)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-
 acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-
 45 acetamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-
 acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-
 50 acetamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfinil]-
 acetamida (diastereómero 1);
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfinil]-
 acetamida (diastereómero 2);
 55 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-
 acetamida;
 N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida;
 N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida;
 60 N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-
 propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-isobutoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 1-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-urea;
 65 1-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-urea;
 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-urea;

- 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-urea;
 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-fenil-etil]-urea; 1-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(R)-2-hidroxi-1-feniletal]-urea;
 1-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-urea;
 5 (S)-1-(4-Fluorofenil)-etil éster del ácido [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-carbámico;
 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-urea;
 3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-carbámico;
 N-[(S)-1-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 10 N-[(S)-1-[4-((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-(1,4)Diazepan-1-il-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 15 N-[(S)-1-[4-((cis)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-Etil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 20 N-[(S)-1-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-Pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 25 N-[(S)-1-[4-((S)-3-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etil]-propionamida;
 30 N-[(S)-1-(4-Azepan-1-il-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(3-trifluorometil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 35 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 40 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 45 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[6-Metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((S)-pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-etil]-propionamida;
 50 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-[1,4]Diazepan-1-il-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 55 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 Ácido (R)-ciclohexil-[3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-acético;
 Ácido (R)-3-fenil-2-[3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-propiónico;
 60 Ácido (R)-3-fenil-2-[3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-propiónico;
 Ácido (R)-2-[3-[3-(4-Difluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-3-fenil-propiónico;
 65 Ácido (R)-2-[3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-3-fenilpropiónico;

Ácido (S)-3-fenil-2-[3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-propiónico;

Ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-[3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-propiónico;

5 Ácido (R)-2-(3-[3-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino)-3-fenil-propiónico;

Ácido (R)-3-fenil-2-[3-(3-tiofen-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionilamino]-propiónico; N-((R)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

10 N-((S)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[(S)-1-Hidroximetil-2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

15 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etil]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-Dietilaminometil-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-dimetilaminometil-fenil)-etil]-propionamida;

20 N-((R)-2-Mercapto-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-((R)-2-Amino-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

25 N-[(S)-1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

30 N-(1-Ciclopropanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida.

35 Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la Fórmula I se eligen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la Fórmula I no exceda de 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será menor de 900, por ejemplo menor de 800, menor de 750, menor de 700, menor de 650. Más preferentemente, el peso molecular es menor que 600 y, por ejemplo, es 550 o menor.

40

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, metanosulfonato cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil) amina.

50

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una 'mezcla racémica'.

60

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de cualquier otra forma, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier

65

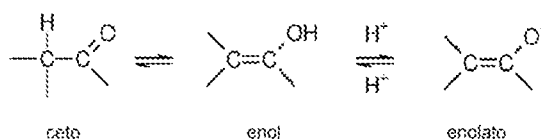
otra forma, de este. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver discusión en Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y diastereoisómeros ópticos y sus mezclas que poseen actividad antiproliferativa.

La presente invención abarca además los compuestos de la invención como se definen en la presente descripción que comprenden uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , $^2\text{H}(\text{D})$, y $^3\text{H}(\text{T})$; C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas esas formas solvatadas que poseen actividad antiproliferativa.

También debe entenderse que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas esas formas que poseen actividad antiproliferativa.

Los compuestos de Fórmula I puede existir en un número de formas tautoméricas diferentes y referencias a compuestos de la Fórmula I incluyen todas esas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo una es específicamente descrita o mostrada, todas las demás, sin embargo, están incluidas en la Fórmula I. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto, enol y enolato, como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/aci-nitro.



Los compuestos de la Fórmula I que contienen una función amina también puede formar N-óxidos. Una referencia en la presente descripción a un compuesto de la Fórmula I que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede oxidarse para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden hacerse por el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina reacciona con ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte como el diclorometano.

Los compuestos de la Fórmula I puede administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Se puede usar un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo modificador de propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de la Fórmula I y derivados de amida escindibles *in-vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la Fórmula I.

En consecuencia, la presente invención incluye los compuestos de la Fórmula I como se define de aquí en adelante cuando está disponible por síntesis orgánica y cuando está disponible dentro del cuerpo humano o animal a través de la escisión de un profármaco del mismo. En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula I que son producidos por medios sintéticos orgánicos y también los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de la Fórmula I puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I se basa en un juicio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Varias formas de profármacos se han descrito, por ejemplo en los siguientes documentos: -

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, págs. 309–396, editado por K. Widder, y otros. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard págs. 113–191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1–38 (1992);
- e) H. Bundgaard, y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, y otros, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* del mismo. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de C1–6alquilo tales como metilo, etilo y terc–butilo, ésteres de C1–6alcoximetilo tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de C1–6alcanoiloximetilo tales como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3–ftalidilo, ésteres de C3–8cicloalquilocarboxiloxi– C1–6alquilo tales como ésteres de ciclopentilcarbonyloximetilo y 1–ciclohexilcarbonyloxietilo, ésteres de 2–oxo–1,3–dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5–metil–2–oxo–1,3–dioxolen–4–ilmetilo y ésteres de C1–6alcoxycarbonyloxi– C1–6alquilo tales como ésteres de metoxycarbonyloximetilo y 1–metoxycarbonyloxietilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible *in vivo* del mismo. Un éster o éter escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo original. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos C1–10alcanoilo tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos C1–10alcoxycarbonylo tales como grupos etoxycarbonylo, N,N–(C1–6)2carbamoilo, 2–dialquiloaminoacetilo y 2–carboxilacetilo. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N–alquiloaminometilo, N,N–dialquiloaminometilo, morfolinometilo, piperazin–1–ilmetilo y 4–(C1–4alquilo)piperazin–1–ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* del mismo, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una C1–4 alquiloamina como metilamina, una (C1–4 alquilo)2amina como dimetilamina, N–etil–N–metilamina o dietilamina, una C1–4alcoxi–C2–4alquiloamina como 2–metoxietilamina, un fenil–C1–4alquiloamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de la misma.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I que posee un grupo amino es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* derivada del mismo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos C1–10alcanoilo tales como un grupo acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes del anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N–alquiloaminometilo, N,N–dialquiloaminometilo, morfolinometilo, piperazin–1–ilmetilo y 4–(C1–4alquilo)piperazin–1–ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula I. Como se indicó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I también pueden ejercerse mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Aunque la presente invención puede referirse a cualquier compuesto o grupo particular de compuestos definidos en la presente descripción o por medio de características opcionales, preferidas o adecuadas o de otro modo en términos de realizaciones particulares, la presente invención también puede referirse a cualquier compuesto o grupo particular de compuestos que excluye específicamente dichas características opcionales, preferidas o adecuadas o realizaciones particulares.

Adecuadamente, la presente invención excluye cualquiera de los compuestos individuales que no posee la actividad biológica definida en la presente descripción.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Los procesos particulares para la preparación de estos compuestos se describen adicionalmente en los ejemplos adjuntos.

En la descripción de los métodos sintéticos descritos en la presente y en cualquier método de síntesis referenciado que se use para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y procedimientos de trabajo, pueden ser seleccionados por un experto en la técnica.

Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas.

Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos en la presente, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos sustituyentes para evitar su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuando se requiera tal protección, y cómo tales grupos protectores pueden ser puestos en su lugar, y después eliminados.

Para los ejemplos de grupos de protección ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto, según corresponda para la eliminación del grupo protector en cuestión, dichos métodos se seleccionan para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otros lugares la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benciloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoniaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Las resinas también se pueden usar como grupo protector.

La metodología empleada para sintetizar un compuesto de la Fórmula I variará dependiendo de la naturaleza de A₁, A₂, A₃, L, Ar, Q, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c y cualquier grupo sustituyente asociado con el mismo. Los procesos adecuados para su preparación se describen adicionalmente en los Ejemplos adjuntos.

Una vez que un compuesto de la Fórmula I ha sido sintetizado por cualquiera de los procesos definidos en la presente descripción, los procesos pueden comprender además las etapas adicionales de:

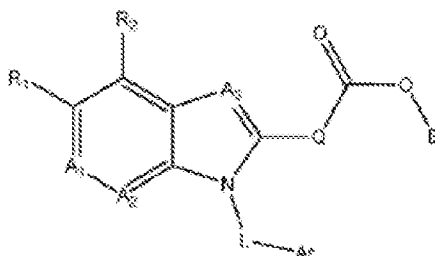
- (i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- (ii) convertir el compuesto de la Fórmula I en otro compuesto de la Fórmula I;
- (iii) formar una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o
- (iv) formar un profármaco del mismo.

Un ejemplo de (ii) anterior es cuando un compuesto de Fórmula I se sintetiza y luego uno o más de los grupos de A_1 , A_2 , A_3 , L, Ar, Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_a , R_a' , R_b , R_b' y R_c , puede reaccionar adicionalmente para cambiar la naturaleza del grupo y proporcionar un compuesto alternativo de Fórmula I. Por ejemplo, el compuesto puede hacerse reaccionar para convertir cualquier grupo R en un grupo sustituyente que no sea hidrógeno.

Los compuestos resultantes de Fórmula I pueden aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica.

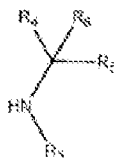
En un aspecto de la presente invención, los compuestos de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden sintetizarse por un método que comprende:

a) reaccionar un compuesto de la Fórmula A:



Fórmula A

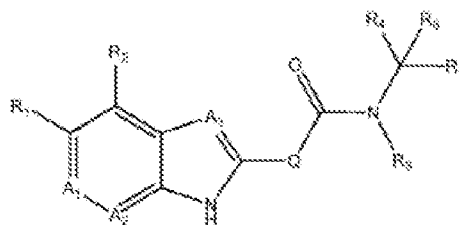
en donde A_1 , A_2 , A_3 , L, Ar, Q, R_1 y R_2 como se definieron anteriormente, y E es H o alquilo; con un compuesto de Fórmula B, y un agente de acoplamiento amida adecuado cuando E es H:



Fórmula B

en donde R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se describieron anteriormente;

b) reaccionar un compuesto de Fórmula C:



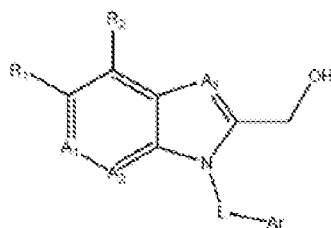
Fórmula C

en donde A_1 , A_2 , A_3 , Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_a , R_a' , R_b , R_b' y R_c son como se definieron anteriormente; con un compuesto de Fórmula D, en presencia de una base:



Fórmula D

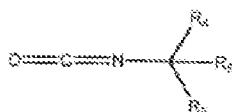
en donde L y Ar son como se definieron anteriormente y X es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, un halógeno);



Fórmula E

c) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula E:

5 con un compuesto de Fórmula F:



Fórmula F

en donde R₄, R₅ y R₆ son como se describieron anteriormente;

opcionalmente a partir de entonces, y si es necesario:

i) eliminar cualquier grupo protector presente;

ii) convertir el compuesto de Fórmula I en otro compuesto de Fórmula I; y/o

iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Actividad biológica

El ensayo de enzima ATX (ensayo Quanta Red) descrito en la sección de Ejemplos adjunta se puede usar para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula I varían con el cambio estructural, como se esperaba, se encontró que los compuestos de la invención son activos en este ensayo ATX.

En general, los compuestos de la invención muestran una CI₅₀ de 5 µM o menos en el ensayo enzimático ATX descrito en la presente descripción, y los compuestos preferidos de la invención muestran una CI₅₀ de 1 µM o menos, los compuestos más preferidos muestran una CI₅₀ de 500 nM o menos, y los compuestos más preferidos de la invención muestran una CI₅₀ de 100 nM o menos.

Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocido en la técnica. Así, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para su uso en terapia es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección proliferativa a la que se hace referencia en la presente descripción, ralentizar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del individuo tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Al usar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la ruta parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal se usará generalmente. Similarmente, para la administración por inhalación, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal se usará. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Aplicaciones y usos terapéuticos

Las condición (iii) mencionada en la definición del compuesto anterior excluyen ciertos compuestos que no son novedosos, pero el uso de estos compuestos en cualquiera de los métodos terapéuticos o terapias combinadas definidas en la presente descripción también es abarcado por la presente invención. En otras palabras, los compuestos de Fórmula I en los que A_1 , A_2 , A_3 , Q , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , L y Ar cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

(i) solo uno o dos de A_1 , A_2 y A_3 pueden ser N ; y

(ii) A_1 y A_2 ambos no pueden ser CH

se usan en los métodos terapéuticos, usos y terapias de combinación definidas en la presente descripción

La presente invención proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de ATX.

En la presente se describe un método para inhibir la actividad de la enzima ATX *in vitro* o *in vivo*, el método comprende poner en contacto una célula y/o ATX circulante con una cantidad eficaz de un compuesto, o un producto farmacéutico sal, hidrato o solvato aceptable del mismo, como se define en la presente descripción.

En la presente se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que la actividad ATX está implicada en un paciente que necesita el tratamiento, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

En la presente se describe un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, el método comprende poner en contacto una célula y/o ATX circulante con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción.

En la presente se describe un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

En la presente se describe un método para tratar o prevenir el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

En la presente se describe un método para tratar o prevenir la enfermedad por cáncer invasivo y/o metastásico en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción.

En la presente se describe un método para tratar o prevenir la fibrosis en un paciente que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable

del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción. Adecuadamente, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de la fibrosis pulmonar, renal, hepática o cutánea, más específicamente, fibrosis pulmonar y hepática.

5 La presente invención proporciona además un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en terapia.

10 La presente invención proporciona además un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

La presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización particular, el cáncer es

15 cáncer humano.

La presente invención proporciona además un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la enfermedad por cáncer invasivo y/o metastásico. En una realización particular, el cáncer invasivo y/o metastásico es un cáncer invasivo y/o metastásico humano.

20

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente descripción, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en la inhibición de la actividad de la enzima ATX.

25

La presente invención proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente descripción, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la ATX.

30

La presente invención proporciona un uso de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente descripción, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

35

La presente invención proporciona un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Adecuadamente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres en humanos.

40

La presente invención proporciona además un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer invasivo y/o metastásico. Adecuadamente, el medicamento es para usar en el tratamiento de la enfermedad por cáncer invasivo y/o metastásico humano.

45

La presente invención proporciona un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima ATX.

50

La presente invención proporciona un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la ATX.

55 El término "trastorno proliferativo" se usa indistintamente en la presente y se refiere a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células anormales o excesivas que no es deseada, tal como el crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular benigna, premaligna y maligna, incluidas, entre otras, neoplasias malignas y tumores, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos) y aterosclerosis. Se puede tratar cualquier tipo de célula, incluidos, entre otros, pulmón,

60 colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro, vejiga, riñón, hueso, nervios y piel.

En una realización de la invención, el trastorno proliferativo es un trastorno benigno, tal como, por ejemplo, neuroblastoma o fibrosis.

65

Los efectos antiproliferativos, antimetastásicos y antiinvasivos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular en el tratamiento de cánceres humanos (en virtud de su inhibición de la actividad de la enzima ATX).

- 5 En una realización de la invención, los efectos antiproliferativos, antimetastásicos y antiinvasivos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular en el tratamiento y/o prevención de cánceres invasivos y/o metastásicos, como, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama invasivo, cáncer de riñón, cáncer de ovario y glioma (por ejemplo, glioblastoma). Adecuadamente, los efectos antiproliferativos, antimetastásicos y antiinvasivos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular
10 en el tratamiento y/o prevención del cáncer de vejiga, cáncer de mama invasivo y/o glioma (por ejemplo, glioblastoma).

- 15 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, entre otros, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la propagación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la propagación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas o dentro de un órgano), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

- 20 En una realización particular de la invención, la enfermedad proliferativa, metastásica y/o invasiva a tratar es el cáncer. Adecuadamente, la afección a tratar es el cáncer altamente invasivo o metastásico.

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la inflamación.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus.

- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la hipertensión, la aterosclerosis o la trombosis.

- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento del dolor. En una realización particular, el dolor es dolor neuropático.

- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral. En una realización particular, la enfermedad obstructiva uretral es la hiperplasia prostática benigna.

- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para usar en el tratamiento del prurito.

- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de hepatitis C y B.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de fibrosis. En particular, la presente invención proporciona un compuesto como se define en la presente descripción, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en la presente descripción, para su uso
55 en el tratamiento de la fibrosis incluyendo pulmón (pulmonar), renal, hepática y cutánea.

Rutas de administración

- 60 Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto por cualquier vía conveniente de administración, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseada).

- 65 Las vías de administración incluyen, entre otras, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual transdérmica (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); transmucosa (que incluye, por ejemplo, por un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, por atomizado nasal); ocular (por ejemplo, por gotas para los ojos);

pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias de combinación

El tratamiento definido en la presente descripción puede aplicarse como una terapia única para el tratamiento de la afección especificada o puede implicar, además del compuesto de la invención, una o más terapias adicionales (incluido el tratamiento con otro agente terapéutico, cirugía u otras intervenciones terapéuticas tales como radioterapia en el ámbito de la oncología).

Típicamente, el otro agente terapéutico usado en combinación con un compuesto de la presente invención será uno o más agentes terapéuticos usados como el estándar de atención para el tratamiento de la enfermedad o afección en cuestión. El otro agente terapéutico puede incluir, por ejemplo, otro fármaco usado para el tratamiento de la afección en cuestión, o un agente que modula la respuesta biológica al compuesto de la invención, tal como, por ejemplo, un agente inmunomodulador.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

Terapia contra el cáncer

El tratamiento antiproliferativo definido de aquí en lo adelante puede aplicarse como una sola terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, quimioterapia, radioterapia o cirugía convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:–

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polocinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos como los antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa como la finasterida;

(iii) agentes antiinvasión [por ejemplo inhibidores de la familia de la quinasa c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Internacional de Patente WO01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem, 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), y inhibidores de metaloproteinasas como el marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier factor de crecimiento o anticuerpos del receptor del factor de crecimiento revelados por Stern y otros. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT quinasas,

inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de quinasa Plt3, inhibidores de quinasa CSF-1R, inhibidores de quinasa receptor de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores

de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro de WO 00/47212), compuestos como los descritos en las solicitudes internacionales de patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes dañinos vasculares tales como Combretastatin A4 y compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a las dianas mencionadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, los enfoques para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia de profármacos con enzimas dirigidas a genes) como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que usan células inmunes transfectadas como las células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

En una realización particular, el tratamiento antiproliferativo definido anteriormente puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito aquí anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antitumoral.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa, tal como cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido), que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en la presente descripción anteriormente.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con otro agente antitumoral, opcionalmente seleccionado de uno de los mencionados anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral (opcionalmente seleccionado de uno de los mencionados anteriormente), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Terapia contra la inflamación

En otro aspecto de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la inflamación, que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio y/o agente analgésico.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la inflamación en combinación con otro agente antiinflamatorio y/o analgésico.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio y/o analgésico, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Terapia contra la diabetes mellitus

- 10 En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus (por ejemplo diabetes tipo II), que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antidiabético.

- 15 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus en combinación con otro agente antidiabético.

- 20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antidiabético, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Terapia contra la hipertensión, aterosclerosis y la trombosis

- 25 En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis, que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más medicamentos adicionales para el tratamiento de dichas afecciones.

- 30 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis en combinación con otro agente para el tratamiento de dichas afecciones.

- 35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente para el tratamiento de la hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Enfermedad obstructiva uretral

- 40 En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de enfermedad obstructiva uretral (por ejemplo hiperplasia prostática benigna), que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro medicamento para el tratamiento de enfermedad obstructiva uretral.

- 45 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral (por ejemplo hiperplasia prostática benigna), en combinación con otro agente para el tratamiento de dicha afección.

- 50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente para el tratamiento de enfermedad obstructiva uretral (por ejemplo hiperplasia prostática benigna), en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 55 *Terapia contra el prurito*

- 60 En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de prurito, que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiprurítico.

- 65 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de prurito, en combinación con otro agente antiprurítico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiprurítico, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 *Terapia contra el dolor*

En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo dolor neuropático) que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente analgésico y/o antiinflamatorio.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo dolor neuropático) en combinación con otro agente analgésico y/o antiinflamatorio.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente analgésico y/o antiinflamatorio, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20 *Hepatitis B y/o C*

En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la hepatitis B y/o C que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-hepatitis B y/o C.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hepatitis B y/o C en combinación con otro agente contra la hepatitis B y/o C.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente contra la hepatitis B y/o C, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

35 *Fibrosis*

En otra realización de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar, renal, hepática y cutánea) que comprende un compuesto de la invención como se define aquí anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antifibrótico.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar, renal, hepática y cutánea) en combinación con otro agente antifibrótico.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antifibrótico, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente descripción, donde se usa el término "combinación" debe entenderse que se se refiere a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que pierda los efectos beneficiosos de la combinación.

55 **EJEMPLOS**

Descripción de las figuras

60 Las realizaciones de la invención se describirán, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra el volumen total de metástasis pulmonar logrado mediante la administración del Ejemplo 40 en comparación con la administración del vehículo, usando el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1, descrito a continuación.

La Figura 2 muestra el número de metástasis pulmonar logrado mediante la administración del Ejemplo 40 en comparación con la administración del vehículo, usando el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1, descrito a continuación.

La Figura 3 muestra el efecto sobre la formación de colonias metastásicas óseas en presencia del Ejemplo 40 en comparación con el vehículo, usando el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1, descrito a continuación.

Experimental general

Métodos analíticos

NMR

Método 1: Los espectros de NMR de protón se registran utilizando un imán AS400 de 9.4 Tesla a 400 MHz de Oxford Instruments con una sonda BBO o PH SEF 400SB F-H-D-05 de 5 mm y una máquina consola AVANCE/DPX400 a 400 MHz.

Método 2: Los espectros de NMR de protón se registran usando un espectrómetro Bruker de 300 MHz.

Para ambos métodos, las soluciones de NMR se prepararon típicamente en CDCl₃ deuterado o DMSO deuterado. Los cambios se informan en valores de ppm en relación con un patrón interno de tetrametilsilano (TMS) o disolvente prótico residual. Las siguientes abreviaturas se usan para describir los patrones de división: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete-doblete), dt (doblete-triplete), br (señal amplia). Los disolventes deuterados se obtuvieron de Sigma-Aldrich Chemical Company, Goss o Fluorochem.

LCMS

El método 1 empleó bombas Waters 2545, un mezclador Waters SFO y un detector UV 2998 de Waters (longitud de onda única 254 nm). El espectrómetro de masas fue un Acquity SQ que detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters SunFire, tamaño de poro de 5 micras, C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del eluyente fue de 1,5 ml/min, usando 95% de agua:5% de acetonitrilo, se cambió linealmente a 5% de agua:95% de acetonitrilo durante 5,0 minutos y luego se mantuvo en esta mezcla durante 0,50 minutos antes de que el nivel de eluyente volviera a las condiciones de partida de 95% de agua:5% de acetonitrilo durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrio de la columna antes de inyectar la siguiente muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

El método 2 empleó bombas Waters 2545, un mezclador Waters SFO y un detector UV 2998 de Waters (longitud de onda única 254 nm). El espectrómetro de masas fue un Acquity SQ que detectó masas entre 100 y 700 g/mol. La detección se realizó a 254 nm y una matriz entre 210 – 600nm. Se usó un Waters SunFire, tamaño de poro de 5 micras, C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del eluyente fue 1,5 ml/min, usando 95% agua:5% acetonitrilo, se cambió linealmente a 5% agua:95% acetonitrilo durante 10 minutos y luego se mantuvo a esta mezcla durante 0,50 min antes de que el nivel de eluyente volviera a las condiciones de partida de 95% agua:5% acetonitrilo durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrio de la columna antes de inyectar la siguiente muestra. La corrida duró 12 minutos en total.

El método 3 empleó bombas Waters 2545, un mezclador Waters SFO y un detector UV 2998 de Waters (longitud de onda única 254 nm). El espectrómetro de masas fue un Waters 3100 que detectaba masas entre 100 y 700g/mol. La detección se realizó a 254 nm y una matriz entre 210 – 600nm. Se usó una columna C18 SunFire, tamaño de poro de 5 micras, de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del eluyente fue 1,5 ml/min, usando 95% agua:5% acetonitrilo, se cambió linealmente a 5% agua:95% acetonitrilo durante 5,0 min y luego se mantuvo a esta mezcla durante 0,50 min antes de que el nivel de eluyente volviera a las condiciones de partida de 95% agua:5% acetonitrilo durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrio de la columna antes de inyectar la siguiente muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

El método 4 empleó un Sistema UPLC Acquity de Waters equipado con una detección de matriz de diodos UV y un detector SQD de Waters. La detección se realizó en una matriz entre 210 – 400nm. Se usó una columna BEH C18 1,7 µm de dimensiones 2,1 x 50 mm. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y 10 mM NH₄HCO₃ con solución de amoníaco al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo con solución de amoníaco al 0,1% (disolvente B). La velocidad de flujo del eluyente fue 0,6 ml/min, usando 95% disolvente A:5% disolvente B, se

cambió linealmente a 5% disolvente A:95% disolvente B durante 1,2 min y luego se mantuvo a esta mezcla durante 0,5 min.

El método 5 empleó bombas Waters 2545, un mezclador Waters SFO con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector UV 2998 de Waters. La detección se realizó a 254 nm y una matriz entre 210 – 600 nm. El espectrómetro de masas usado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700g/mol. Se usó una columna C18 SunFire, tamaño de poro de 5 micras, de dimensiones 50 x 19 mm. El volumen de inyección fue elegido por el usuario y podría ser de hasta 500 µl de solución (máximo 50mg/ml). La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo fue de 25 ml/min, comenzando la elución a 95% agua:5% acetonitrilo y se mantiene a esto durante 0,3 min, se cambió linealmente a 5% agua:95% acetonitrilo durante 5 min. Esto se mantiene hasta 5,8 min. Hay 2 columnas de purificación por lo que la segunda se equilibró a 5% agua:95% acetonitrilo durante la corrida anterior para que la siguiente inyección se pudiera realizar de inmediato.

El método 6 empleó bombas Waters 2545, un mezclador Waters SFO con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector UV 2998 de Waters. La detección se realizó a 254 nm y una matriz entre 210 – 600 nm. El espectrómetro de masas usado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700g/mol. Se usó una columna C18 SunFire, tamaño de poro de 5 micras, de dimensiones 50 x 19 mm. El volumen de inyección fue elegido por el usuario y puede ser de hasta 500 µl de solución (máximo 50mg/mL). La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del eluyente fue 25 ml/min y la elución comienza a 95% agua:5% acetonitrilo y se mantiene a esto durante 1,5 min, se cambió linealmente a 5% agua:95% acetonitrilo durante 10 min y y luego se mantuvo hasta 12 min. Hay 2 columnas de purificación por lo que la segunda se equilibró a 5% agua:95% acetonitrilo durante la corrida anterior para que la siguiente inyección se pudiera realizar de inmediato.

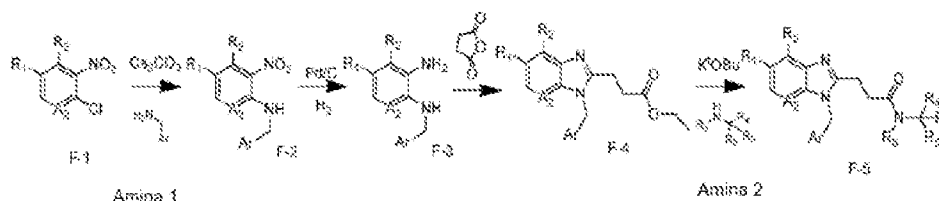
El método 7 empleó bombas 2545 de Waters, un mezclador Waters SFO con válvulas que dirigen a las diferentes columnas, y un detector UV 2998 de Waters. La detección se realizó a 254 nm y una matriz entre 210 – 600 nm. El espectrómetro de masas fue un Waters 3100 que detectaba masas entre 100 y 700g/mol. Se usó una columna SunFire, tamaño de poro de 5 micras, C18 de dimensiones 30 x 100 mm. El volumen de inyección fue elegido por el usuario y puede ser de hasta 2,5 ml de la solución (máx. 50mg/ml). La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del eluyente fue 30 ml/min, y la elución comienza a 95% agua:5% acetonitrilo y se mantiene a esto durante 2 min, se cambió linealmente a 5% agua:95% acetonitrilo durante 13 min y luego se mantiene durante 5 min. Esto vuelve a 95% agua:5% acetonitrilo durante 12 segundos luego se mantuvo hasta 24 min.

El método 8 empleó un sistema de autopurificación Waters FractionLynx MS con detección de matriz de diodos UV en una matriz entre 210 – 400 nm y recolección masa-dirigida usando detección de iones de masa positiva y negativa. Se usó una columna Waters XBridge C18 de 5 micras, 100 mm x 19 mm. Las purificaciones se realizaron usando sistemas de disolventes ácidos o básicos tamponados según corresponda. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y 10 mM NH₄HCO₃ con solución de amoníaco al 0,1% (disolvente A) y acetonitrilo con 5% agua y 0,1% ácido fórmico (disolvente B). La velocidad de flujo del eluyente fue 20 ml/min, y la elución comienza a 90% disolvente A:10% disolvente B, se cambió linealmente a 2% disolvente A:98% disolvente B durante 8,5 min y luego se mantuvo a esta mezcla durante 3,5 min.

Lista de abreviaturas

MP	material de partida
UV	ultravioleta
Pd/C	paladio sobre carbono
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
EtOH	etanol
K ^t Obu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
EtOAc	acetato de etilo
N ₂	nitrógeno
NaHCO ₃	hidrógeno carbonato de sodio
Et ₂ O	éter dietílico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
DCM	diclorometano
HOAc	ácido acético
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
Et ₃ N	triethylamina
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
DMF	dimetilformamida
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
Fe	hierro

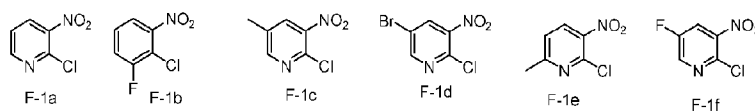
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	NaOH	hidróxido de sodio
	IPA	isopropanol
	H ₂	hidrógeno
5	t.a.	temperatura ambiente
	SCX	sorbente unido al ácido propilsulfónico
	µl	microlitros
	ml	mililitros
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
10	NMP	N-metil pirrolidina
	LiOH	hidróxido de litio
	LiOHxH ₂ O	hidróxido de litio monohidratado
	DMSO	dimetil sulfóxido
	CuI	yoduro de cobre (I)
15	TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
	CS ₂	disulfuro de carbono
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	TFA	ácido trifluoroacético
	KMnO ₄	manganato de potasio
20	NaH	hidruro de sodio
	THF	tetrahidrofurano
	POCl ₃	oxicloruro de fósforo
	PCl ₅	pentacloruro de fósforo
	¹ H-NMR	resonancia magnética nuclear de protones
25	Ppm	partes por millón
	MHz	megahertz
	TR	tiempo de retención
	conc.	concentrado
	MW	microondas
30	CHCl ₃	cloroformo
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	MeI	yoduro de metilo
	DABAL-Me ₃	aducto de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
35	NH ₄ HCO ₃	hidrógeno carbonato de amonio
	PPh ₃	trifenilfosfina
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	can	acetonitrilo
	Pd(OH) ₂ /C	catalizador de Pearlman
40	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	°C	grados Celsius
	HCl	ácido clorhídrico
	Na ^t Obu	<i>tert</i> -butóxido de sodio
	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilobifenilo
45	Pd ₂ dba ₃	bis (dibencilidenoacetona)paladio (0)
	min	minutos
	nm	nanómetros
	µm	micrómetros
	mm	milímetros
50	mmol	milimol
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
	t-BuOH	<i>tert</i> -butanol
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
55	PPh ₃	trifenilfosfina
	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilobifenilo
	M	molar
	g	gramos
	mg	miligramos
60	FBS	suero fetal bovino
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	RPMI	Roswell Park Memorial Institute
65	<i>Síntesis general de 3-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-5 (Esquema 001)</i>	



Esquema - 001

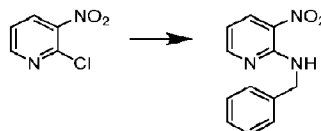
2-Cloro-3-nitro-piridina de Fórmula general F-1 comercialmente disponible se hizo reaccionar con Cs_2CO_3 y la amina 1 requerida en metanol a reflujo para producir los derivados de aralquilo-(3-nitro-piridin-2-il)-amina de Fórmula general F-2, que se hidrogenó sobre Pd/C en EtOH para proporcionar N'2'-aralquilo-piridina-2,3-diamina de Fórmula general F-3. Esta diamina podría obtenerse alternatively mediante una reducción con hierro en HCl. El compuesto intermedio F-3 se hizo reaccionar con anhídrido succínico en dioxano a reflujo, y luego se trató con H_2SO_4 y EtOH a reflujo. El éster obtenido, de Fórmula general F-4, se trató con K^tOBu y la amina 2 requerida en el microondas a 150 °C para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-5.

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 001) es ilustrada por la preparación de 3-(3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida (Ej. 1) descrito a continuación.

Síntesis de bencil-(3-nitro-piridin-2-il)-amina

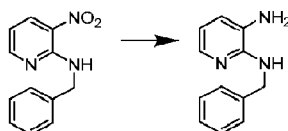


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, una solución de 2-cloro-3-nitropiridina (580 mg, 3,70 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con Cs_2CO_3 (2,41 g, 7,40 mmol) y 4-fluorobencilamina (850 μl , 7,40 mmol) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 10% EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título (913 mg, 100%).

Método LCMS: 3, TR: 4,45 min, MI: 248 [M+1]

^1H -NMR, Método 1: (CDCl_3) 8,50 (br 1H), 8,45 (dd 1H), 8,43 (s 1H), 7,37 – 7,32 (m 2H), 7,03 (tt 2H), 6,71 – 6,68 (m 1H), 4,83 (d 2H).

Síntesis de N'2'-bencil-piridina-2,3-diamina

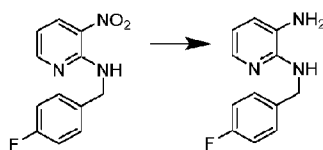


A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y que contenía bencil-(3-nitro-piridin-2-il)-amina (912 mg, 3,69 mmol) y 10% Pd/C (90 mg) se añadió MeOH (10 ml), mientras se agita bajo N_2 . La mezcla se purgó con más N_2 y un globo doble lleno de H_2 se montó en el matraz. La suspensión se dejó en agitación a t.a. durante 90 min bajo una atmósfera de H_2 y posteriormente se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 100%).

Método LCMS: 3, TR: 1,71 min, MI: 218 [M+1]

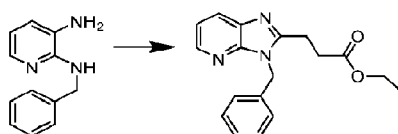
^1H -NMR, Método 1: (DMSO) 7,42 – 7,38 (m 2H), 7,31 (dd 1H), 7,15 (t 2H), 6,93 (br 1H), 6,83 (d 1H), 6,50 (dd 1H), 5,22 (br 2H), 4,59 (d 2H).

Síntesis de N'2'-(4-fluoro-bencil)-piridina-2,3-diamina (Ejemplo de método de reducción alternativo)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, se añadió HCl conc. (45 ml) a una solución agitada de (4-fluoro-bencil)-(3-nitro-piridin-2-il)-amina (3,15 g, 12,73 mmol) y Fe en polvo (2,85 g, 50,95 mmol) en EtOH (135 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 1h, y luego se dejó enfriar durante la noche. La reacción cruda se basificó a pH 8 con solución acuosa de NaHCO₃ y luego se extrajo en DCM (2 x 450 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,67 g, 96%).

Síntesis de etil éster del ácido 3-(3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propiónico

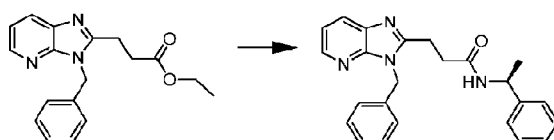


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, a una solución agitada de N'2'-bencil-piridina-2,3-diamina (9,7 g, 48,6 mmol) en dioxano se añadió anhídrido succínico (5,84 g, 58,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas con agitación bajo N₂. El dioxano se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se trató con EtOH (100 ml). A esta mezcla se añadió H₂SO₄ conc. (3 ml) cuidadosamente con agitación. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 20 horas. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo (3 veces) con Et₂O. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo (16,35 g) se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de DCM y Et₂O para dar el compuesto del título (1,98 g, 13%).

Método LCMS: 4, TR: 1,09 min, MI: 310 [M+1]

¹H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,30 (d 1H), 8,01 (d 1H), 7,36 – 7,18 (m 6H), 5,54 (s 2H), 4,03 (q 2H), 3,09 (t 2H), 2,87 (t 2H), 1,14 (t 3H)

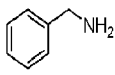
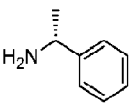
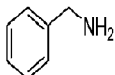
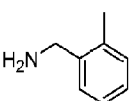
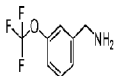
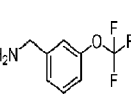
Síntesis de 3-(3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida (Ej. 1)



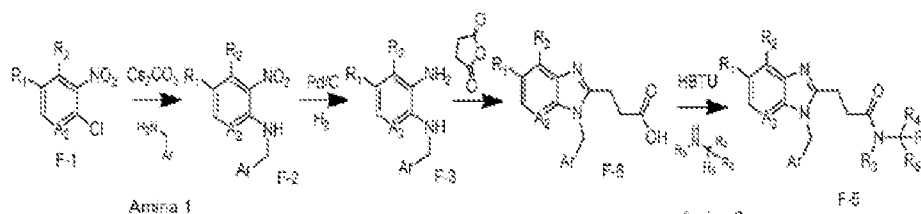
A un frasco para microondas de 10 ml equipado con un agitador magnético se añadió etil éster del ácido 3-(3-bencil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-2-il)-propiónico (154 mg, 0,5 mmol), (S)-1-feniletilamina (121 mg, 1 mmol) y K^tOBu (56 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 45 min en el microondas. El crudo de reacción se trató con HOAc (8 gotas) y MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el Método 8 para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2%).

Los siguientes compuestos de Fórmula general F-5 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 001:

Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización
1	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,10 min, MI: 385 [M+1] ¹ H NMR, Método 2: (DMSO) 8,49 – 8,40 (m 1H), 8,32 – 8,29 (m 1H), 8,02 – 7,99 (m 1H), 7,34 – 7,15 (m 9H), 5,50 (s 2H), 4,91 – 4,86 (m 1H), 3,09 – 2,98 (m 2H), 2,79 – 2,67 (m 2H), 1,32 (d 3H)
3	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,04 min, MI: 377 [M+1] ¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,63 – 8,59 (m 1H), 8,32 – 8,29 (m 1H), 7,99 (d 1H), 7,43 – 7,17 (m 7H), 6,95 – 6,90 (m 2H), 5,54 (s 2H), 4,41 (d 2H), 3,07 (t 2H), 2,72 (t 2H)

Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización	
4	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,10 min, MI: 386 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,49 – 8,40 (m 1H), 8,32 – 8,29 (m 1H), 8,02 – 7,99 (m 1H), 7,34 – 7,15 (m 9H), 5,50 (s 2H), 4,91 – 4,86 (m 1H), 3,09 – 2,98 (m 2H), 2,79 – 2,67 (m 2H), 1,32 (d 3H)
5	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,10 min, MI: 386 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,38 – 8,29 (m 2H), 8,02 – 7,98 (m 1H), 7,36 – 7,01 (m 10H), 5,53 (s 2H), 4,22 (d 2H), 3,09 (t 2H), 2,76 (t 2H), 2,21 (s 3H)
6	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,26 min, MI: 540 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,60 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,33 (m 9H), 5,60 (s 2H), 4,32 (d 2H), 3,12 (t 2H), 2,80 (t 2H)

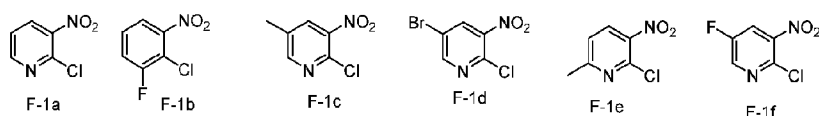
Síntesis general de 3-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-5 (Esquema 002-A)



Esquema 002-A

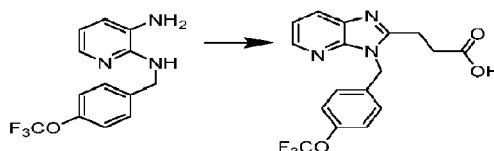
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-3 se hizo reaccionar con anhídrido succínico en dioxano a reflujo, y luego se trató con HOAc. El ácido carboxílico obtenido, de Fórmula general F-6, se trató con HBTU, Et₃N y la amina 2 requerida a t.a. para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-5.

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 002-A) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 40) descrito a continuación.

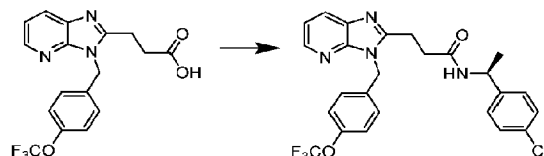
Síntesis de ácido 3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propiónico



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, una solución de N'-2'-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridina-2,3-diamina (2,5 g, 8,83 mmol) en dioxano (50 ml) se trató con anhídrido succínico (880 mg, 8,83 mmol) y se calentó a 80 °C durante 5 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se trató luego con HOAc (25 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. El crudo de reacción se dejó enfriar, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida y se formó un azeótropo a partir de tolueno y CHCl₃ para dar un sólido oscuro. Este sólido se agitó en Et₂O (100 ml) durante 2 horas y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O (50 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (1,89 g, 59%).

Método LCMS: 1, TR: 3,79 min, MI: 366 [M+1]

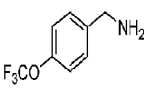
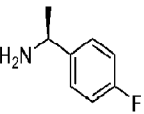
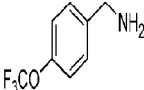
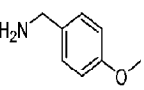
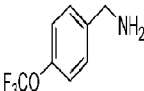
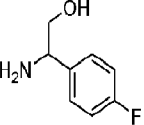
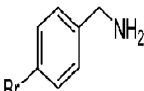
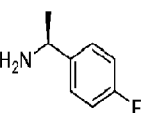
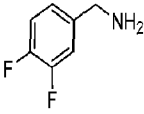
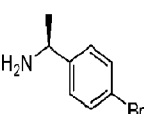
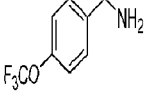
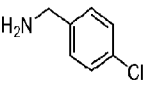
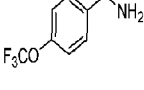
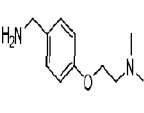
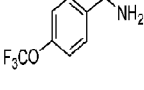
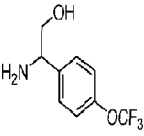
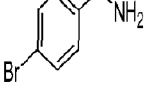
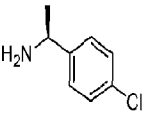
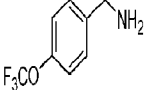
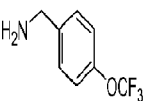
Síntesis de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 40)

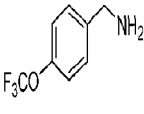
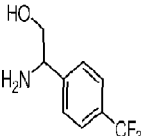
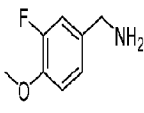
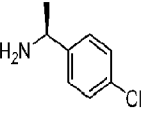
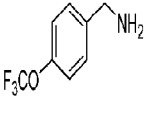
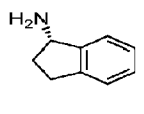
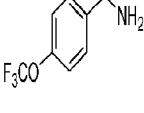
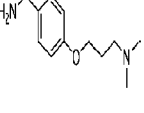
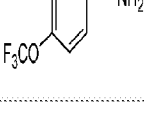
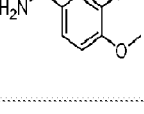
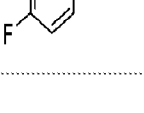
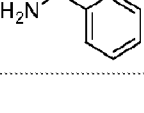
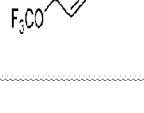
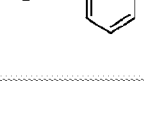
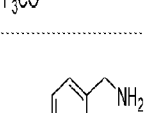
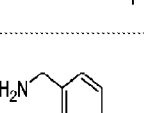
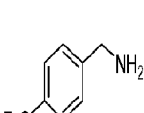
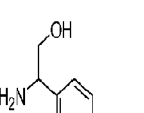


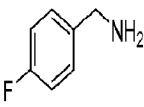
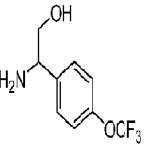
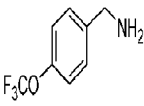
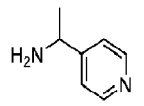
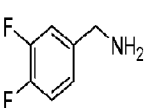
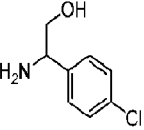
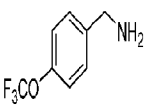
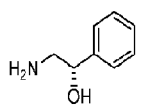
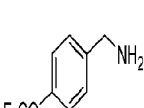
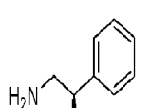
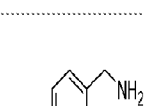
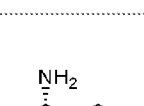
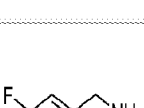
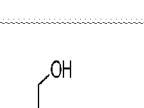
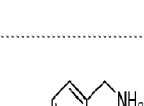
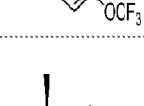
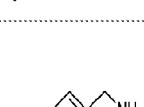
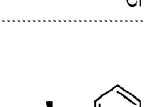
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, ácido 3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propiónico (73 mg, 0,2 mmol), Et₃N (70 µl, 0,5 mmol) y (S)-1-(4-clorofenil)etilamina (31 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). Finalmente, HBTU (83 mg, 0,22 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 1 hora, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el GenevacTM para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 79%).

Los siguientes compuestos de Fórmula general F-5 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 002-A:

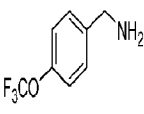
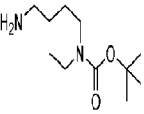
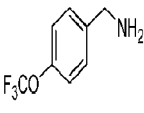
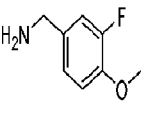
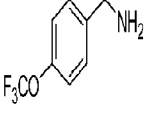
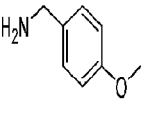
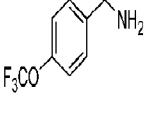
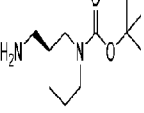
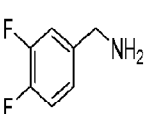
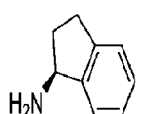
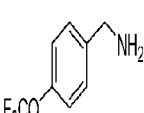
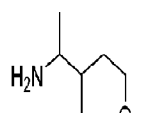
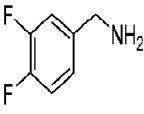
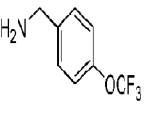
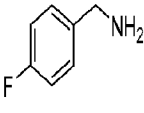
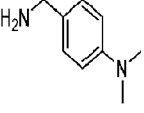
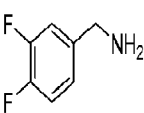
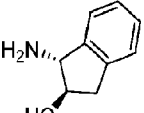
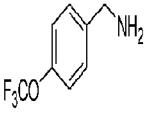
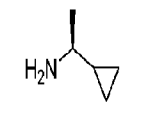
Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización
7	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,02 min, MI: 485 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,31 – 7,17 (m 10H), 5,54 (s 2H), 4,87 – 4,81 (m 2H), 3,59 – 3,50 (m 2H), 3,13 – 3,00 (m 2H), 2,86 – 2,73 (m 2H)
8	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,30 min, MI: 497 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,36 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,31 – 7,16 (m 9H), 6,47 (d 1H), 5,57 (d 1H), 5,44 (d 1H), 5,39 – 5,36 (m 1H), 4,73 (td 1H), 3,48 – 3,40 (m 1H), 3,15 (dd 1H), 3,05 – 2,97 (m 2H), 2,82 – 2,79 (m 2H)
9	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,17 min, MI: 497 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 – 8,31 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,38 – 7,33 (m 4H), 7,30 (dd 1H), 7,18 – 7,15 (m 2H), 7,11 – 7,03 (m 2H), 5,61 (s 2H), 5,28 (d 1H), 5,02 (t 1H), 4,22 – 4,16 (m 1H), 3,22 – 3,06 (m 3H), 2,87 – 2,65 (m 3H)
10	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,79 min, MI: 556 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,44 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,33 (br 4H), 7,28 (dd 1H), 7,12 (dt 2H), 6,79 (dt 2H), 5,57 (s 2H), 4,20 (d 2H), 3,94 (t 2H), 3,10 (t 2H), 2,77 (t 2H), 2,44 (t 2H), 2,21 (s 6H), 1,88 – 1,82 (m 2H)
11	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,50 min, MI: 418 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,46 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,30 – 7,24 (m 7H), 7,18 (t 1H), 7,12 – 7,10 (m 2H), 5,49 (s 2H), 4,92 – 4,83 (m 1H), 3,12 – 2,98 (m 2H), 2,82 – 2,67 (m 2H), 1,31 (d 3H)
12	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,81 min, MI: 487 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,46 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,68 (d 2H), 7,36 (d 2H), 7,31 – 7,24 (m 5H), 5,61 (s 2H), 4,90 – 4,82 (m 1H), 3,11 – 2,97 (m 2H), 2,83 – 2,67 (m 2H), 1,31 (d 3H)

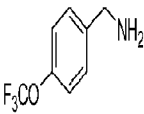
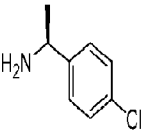
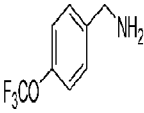
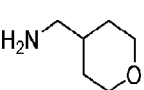
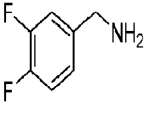
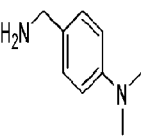
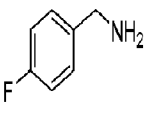
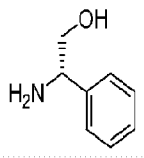
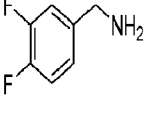
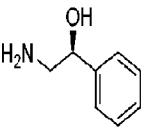
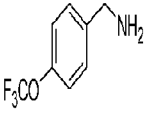
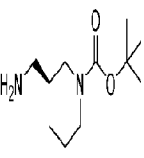
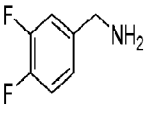
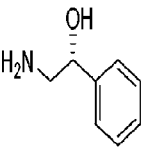
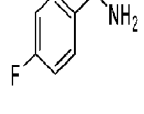
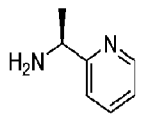
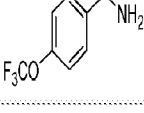
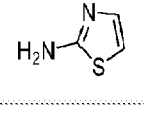
13	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,64 min, MI: 487 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,44 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,31 (br 4H), 7,31 – 7,27 (m 3H), 7,04 (tt 2H), 5,54 (s 2H), 4,89 (m 1H), 3,13 – 3,00 (m 2H), 2,82–2,68 (m 2H), 1,32 (d 3H)
14	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,42 min, MI: 485 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,38 (dd 1H), 7,93 (dd 1H), 7,25 – 7,23 (m 3H), 7,15 – 7,13 (m 2H), 7,06 (dt 2H), 6,73 (dt 2H), 6,46 (t 1H), 5,54 (s 2H), 4,31 (d 2H), 3,76 (s 3H), 3,15 (t 2H), 2,86 (t 2H)
15	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,10 min, MI: 503 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,32 – 7,26 (m 7H), 7,05 (tt 2H), 5,53 (s 2H), 4,86 (t 1H), 4,82 (q 1H), 3,52 (t 2H), 3,12 – 2,99 (m 2H), 2,84 – 2,71 (m 2H)
16	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,51 min, MI: 481/483 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,43 (d 1H), 8,32 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,51 (dt 2H), 7,31 – 7,28 (m 3H), 7,14 (dt 2H), 7,04 (tt 2H), 5,49 (s 2H), 4,92 – 4,85 (m 1H), 3,11 – 2,98 (m 2H), 2,80 – 2,67 (m 2H), 1,32 (d 3H)
17	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,58 min, MI: 499/501 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,45 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,40 – 7,27 (m 5H), 7,24 – 7,20 (m 2H), 7,01 – 6,98 (m 1H), 5,48 (s 2H), 4,87 – 4,81 (m 1H), 3,12 – 2,98 (m 2H), 2,82 – 2,67 (m 2H), 1,30 (d 3H)
18	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,77 min, MI: 489/491 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,40 (dd 1H), 7,91 (dd 1H), 7,28 – 7,23 (m 3H), 7,15 – 7,12 (m 4H), 7,06 – 7,04 (m 2H), 6,78 (t 1H), 5,53 (s 2H), 4,34 (d 2H), 3,15 (t 2H), 2,87 (t 2H)
19	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 2,71 min, MI: 542 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,43 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,33 (br 4H), 7,28 (dd 1H), 7,12 (d 2H), 6,80 (d 2H), 5,57 (s 2H), 4,19 (d 2H), 4,00 (t 2H), 3,10 (t 2H), 2,76 (t 2H), 2,62 (t 2H), 2,22 (s 6H)
20	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,56 min, MI: 569 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,47 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,41 (d 2H), 7,30 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,21 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,94 (br 1H), 4,87 (q 1H), 3,58 (d 2H), 3,15 – 3,01 (m 2H), 2,89 – 2,74 (m 2H)
21	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,76 min, MI: 497/499 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,47 (d 1H), 8,34 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,51 (dt 2H), 7,32 (dd 1H), 7,28 (s 4H), 7,15 (dt 2H), 5,50 (s 2H), 4,90 – 4,83 (m 1H), 3,13 – 3,00 (m 2H), 2,81 – 2,68 (m 2H), 1,31 (d 3H)
22	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,95 min, MI: 539 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,56 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,37 – 7,31 (m 6H), 7,29 (dd 1H), 7,23 – 7,21 (m 2H), 5,57 (s 2H), 4,29 (d 2H), 3,11 (t 2H), 2,78 (t 2H)

23	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,49 min, MI: 553 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,62 (dd 1H), 7,40 – 7,30 (m 5H), 7,21 – 7,10 (m 5H), 5,49 (d 1H), 5,41 (d 1H), 5,12 – 5,07 (m 1H), 3,94 (ddd 2H), 3,14 (t 2H), 3,00 – 2,93 (m 1H), 2,84 – 2,77 (m 1H)
24	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,34 min, MI: 467 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,46 (d 1H), 8,32 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,31 – 7,26 (m 5H), 7,13 – 7,07 (m 2H), 6,96 (d 1H), 5,42 (s 2H), 4,91 – 4,83 (m 1H), 3,78 (s 3H), 3,13 – 2,99 (m 2H), 2,82 – 2,67 (m 2H), 1,32 (d 3H)
25	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,76 min, MI: 481 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,35 – 8,31 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,38 – 7,33 (m 4H), 7,29 (dd 1H), 7,24 – 7,16 (m 2H), 7,14 – 7,08 (m 2H), 5,61 (s 2H), 5,28 (q 1H), 3,21 – 3,07 (m 2H), 2,94 – 2,87 (m 1H), 2,83 – 2,68 (m 3H), 2,39 – 2,31 (m 1H), 1,81 – 1,72 (m 1H)
26	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 2,83 min, MI: 570 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,42 (t 1H), 8,15 (d 1H), 7,81 (d 1H), 7,31 (s 4H), 7,12 (d 2H), 6,80 (d 2H), 5,53 (s 2H), 4,19 (d 2H), 3,97 (t 2H), 3,07 (t 2H), 2,87 (t 2H), 2,74 (t 2H), 2,55 (s 6H), 2,42 (s 3H), 2,01 – 1,94 (m 2H)
27	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,46 min, MI: 503 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,47 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,36 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,10 (dd 1H), 7,03 – 6,96 (m 2H), 5,57 (s 2H), 4,21 (d 2H), 3,79 (s 3H), 3,11 (t 2H), 2,77 (t 2H)
28	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,44 min, MI: 419 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (MeOD) 8,36 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,34 (dd 1H), 7,24 – 7,18 (m 7H), 7,01 (tt 2H), 5,51 (s 2H), 4,96 – 4,92 (m 1H), 3,74 – 3,64 (m 2H), 3,17 – 3,13 (m 2H), 2,84 (t 2H)
29	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,13 min, MI: 470 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,49 – 8,46 (m 2H), 8,31 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,62 (td 1H), 7,34 (br 1H), 7,32 (s 4H), 7,29 (dd 1H), 7,20 (ddd 1H), 5,55 (s 2H), 4,96 – 4,88 (m 1H), 3,15 – 3,00 (m 2H), 2,87 – 2,72 (m 2H), 1,36 (d 3H)
30	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,53 min, MI: 473 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,40 (dd 1H), 7,93 (dd 1H), 7,28 – 7,23 (m 3H), 7,15 – 7,09 (m 4H), 6,87 (tt 2H), 6,66 (t 1H), 5,54 (s 2H), 4,35 (d 2H), 3,16 (t 2H), 2,88 (t 2H)
31	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,17 min, MI: 498 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33 – 8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,32 (s 4H), 7,27 (dd 1H), 7,00 (d 2H), 6,58 (d 2H), 5,57 (s 2H), 4,12 (d 2H), 3,08 (t 2H), 2,83 (s 6H), 2,73 (t 2H)
32	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,52 min, MI: 553 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,68 (dd 1H), 7,53 (d 2H), 7,27 – 7,23 (m 5H), 7,21 (dd 1H), 6,99 (d 2H), 5,55 (d 1H), 5,48 (d 1H), 5,08 – 5,04 (m 1H), 3,93 (ddd 2H), 3,12 (t 2H), 2,98 – 2,76 (m 2H)

33	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,10 min, MI: 503 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (1H 400 CDCl ₃) 8,38 (dd 1H), 7,83 (dd 1H), 7,29 (dt 2H), 7,23 (dd 1H), 7,18 – 7,14 (m 2H), 7,09 – 7,05 (m 3H), 6,97 (tt 2H), 5,45 (s 2H), 5,08 – 5,04 (m 1H), 3,90 (ddd 2H), 3,23 – 3,07 (m 2H), 2,92 – 2,76 (m 2H)
34	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 2,70 min, MI: 470 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,55 (d 1H), 8,39 (dd 2H), 8,31 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,31 (s 4H), 7,30 – 7,26 (m 3H), 5,54 (s 2H), 4,89 – 4,82 (m 1H), 3,15 – 3,00 (m 2H), 2,89 – 2,70 (m 2H), 1,33 (d 3H)
35	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,96 min, MI: 471 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,40 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,39 – 7,26 (m 7H), 7,01 – 6,98 (m 1H), 5,48 (s 2H), 4,88 (t 1H), 4,80 (q 1H), 3,53 (t 2H), 3,12 – 2,99 (m 2H), 2,85 – 2,71 (m 2H)
36	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,10 min, MI: 485 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (dd 1H), 8,07 (t 1H), 8,01 (dd 1H), 7,36 – 7,19 (m 10H), 5,57 (s 2H), 5,45 (br 1H), 4,59 (t 1H), 3,29 – 3,23 (m 2H), 3,06 – 3,00 (m 2H), 2,71 – 2,68 (m 2H)
37	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,10 min, MI: 485 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,97 (d 1H), 7,35 – 7,33 (m 2H), 7,31 – 7,28 (m 2H), 7,25 – 7,21 (m 4H), 7,17 – 7,15 (m 2H), 6,52 (br 1H), 5,55 (d 1H), 5,48 (d 1H), 4,87 (dd 1H), 3,77 – 3,71 (m 1H), 3,31 – 3,17 (m 2H), 3,12 – 3,05 (m 1H), 2,86 – 2,74 (m 2H)
38	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,93 min, MI: 495 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (d 1H), 8,32 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,37 – 7,32 (m 4H), 7,29 (dd 1H), 7,14 – 6,99 (m 4H), 5,60 (s 2H), 4,96 (m 1H), 3,21 – 3,05 (m 2H), 2,83–2,66 (m 4H), 1,86 – 1,84 (m 2H), 1,73–1,59 (m 2H)
39	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,25 min, MI: 521 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,38 (dd 1H), 7,82 (dd 1H), 7,28 (dt 2H), 7,24 (dd 1H), 7,11 – 6,98 (m 5H), 6,93 – 6,89 (m 1H), 5,44 (d 1H), 5,40 (d 1H), 5,08–5,04 (m 1H), 3,91 (ddd 2H), 3,22 – 3,07 (m 2H), 2,96–2,79 (m 2H)
40	F- 1a			Método LCMS: 2, TR: 7,8 min, MI: 503/505 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,47 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,31 – 7,25 (m 9H), 5,53 (s 2H), 4,90–4,83 (m 1H), 3,13 – 2,99 (m 2H), 2,83–2,69 (m 2H), 1,31 (d 3H)
41	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,27 min, MI: 498 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,35 (dd 1H), 7,91 (dd 1H), 7,34–7,32 (m 2H), 7,28 – 7,15 (m 8H), 6,34 (d 1H), 5,58 (d 1H), 5,45 (d 1H), 4,91 (d 1H), 4,34 – 4,26 (m 1H), 3,31 – 3,23 (m 1H), 3,07 – 3,00 (m 1H), 2,86 – 2,71 (m 2H), 0,96 (d 3H)

42	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,86 min, MI: 461 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 7,98 (dd 1H), 7,90 (t 1H), 7,33 (br 4H), 7,27 (dd 1H), 5,57 (s 2H), 3,05 (t 2H), 2,87 (t 2H), 2,68 (t 2H), 1,60–1,57 (m 5H), 1,35–1,26 (m 1H), 1,15–1,03 (m 3H), 0,82–0,73 (m 2H)
43	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,83 min, MI: 576 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,95 (dd 1H), 7,25–7,23 (m 3H), 7,16 – 7,14 (m 2H), 6,04 (d 1H), 5,57 (d 1H), 5,50 (d 1H), 4,05 (br 2H), 3,87 – 3,78 (m 1H), 3,20–3,04 (m 2H), 2,83–2,79 (m 2H), 2,54–2,48 (m 2H), 1,53–1,50 (m 2H), 1,44 (s 9H), 1,43 – 1,33 (m 1H), 1,17–1,05 (m 2H), 1,02 (d 3H)
44	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,24 min, MI: 425 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,48 (d 1H), 8,34 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,43 (dd 1H), 7,82–7,27 (m 5H), 7,11 (dd 1H), 6,97 (dd 1H), 5,66 (s 2H), 4,92 – 4,85 (m 1H), 3,22–3,08 (m 2H), 2,83 – 2,69 (m 2H), 1,32 (d 3H)
45	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,80 min, MI: 506 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,40–7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,10 (d 2H), 7,01 – 6,97 (m 1H), 6,79 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,85–4,78 (m 1H), 3,72 (t 4H), 3,08–3,01 (m 6H), 2,79–2,66 (m 2H), 1,29 (d 3H)
46	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,88 min, MI: 449 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,35 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,31 – 7,20 (m 5H), 7,15 – 7,04 (m 2H), 6,97 – 6,94 (m 1H), 6,44 (d 1H), 5,52 (d 1H), 5,39 (d 1H), 5,39–5,36 (m 1H), 4,73 (dt 1H), 3,46 – 3,39 (m 1H), 3,18–3,13 (m 1H), 3,05–2,96 (m 2H), 2,87–2,76 (m 2H)
47	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,57 min, MI: 437 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,33–7,23 (m 5H), 7,14 (tt 2H), 7,06 (tt 2H), 5,49 (s2H), 4,87 (t 1H), 4,82 (q 1H), 3,53 (t 2H), 3,12 – 2,99 (m 2H), 2,83–2,70 (m 2H)
48	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,77 min, MI: 469 [M+1]	–
49	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,93 min, MI: 503 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,48 (d 1H), 8,32 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,31 – 7,25 (m 9H), 5,54 (s 2H), 4,90 – 4,83 (m 1H), 3,12 – 3,02 (m 2H), 2,83–2,71 (m 2H), 1,31 (d 3H)
50	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,74 min, MI: 455 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,40 – 7,27 (m 5H), 7,05 (tt 2H), 7,02–6,98 (m 1H), 5,49 (s2H), 4,86 (t 1H), 4,82 (q 1H), 3,53 (t 2H), 3,11 – 3,02 (m 2H), 2,85 – 2,72 (m 2H)

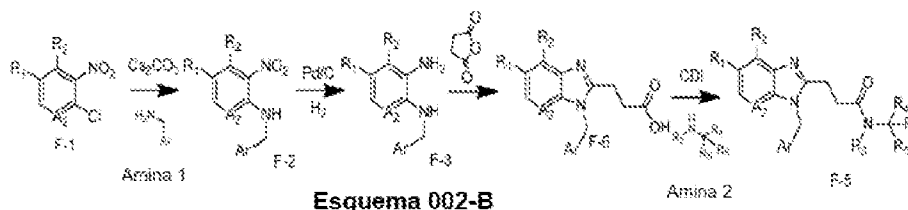
51	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,72 min, MI: 562 [M+1]	—
52	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 4,53 min, MI: 517 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,46 (t 1H), 8,15 (d 1H), 7,81 (d 1H), 7,32 (s 4H), 7,09 (dd 1H), 7,03–6,95 (m 2H), 5,53 (s 2H), 4,20 (d 2H), 3,80 (s 3H), 3,08 (t 2H), 2,75 (t 2H), 2,42 (s 3H)
53	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 4,45 min, MI: 499 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,41 (t 1H), 8,15 (d 1H), 7,82 (d 1H), 7,31 (s 4H), 7,11 (d 2H), 6,79 (d 2H), 5,53 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,06 (t 2H), 2,73 (t 2H), 2,42 (s 3H)
54	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,80 min, MI: 562 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,38 (dd 1H), 7,99 (d 1H), 7,26–7,23 (m 3H), 7,15–7,13 (m 2H), 6,57 (br 1H), 5,55 (s 2H), 3,70 (d 1H), 3,60 (br 1H), 3,20 (br 1H), 3,15 (t 2H), 2,99 (br 1H), 2,85 (t 2H), 2,72 (br 1H), 2,48 (br 2H), 1,69–1,53 (m 2H), 1,43 (s 9H), 1,38–1,27 (m 1H), 1,15 (br 1H)
55	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,35 min, MI: 433 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,38 (dd 1H), 7,92 (dd 1H), 7,25 (dd 1H), 7,22–7,17 (m 2H), 7,14–7,03 (m 4H), 6,99–6,96 (m 1H), 6,34 (d 1H), 5,54 (d 1H), 5,49 (d 1H), 5,41 (q 1H), 3,23–3,09 (m 2H), 2,95–2,78 (m 4H), 2,55–2,48 (m 1H), 1,77–1,68 (m 1H)
56	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,97 min, MI: 477 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,95 (dd 1H), 7,26–7,22 (m 3H), 7,16–7,14 (m 2H), 6,01 (d 1H), 5,57 (d 1H), 5,50 (d 1H), 3,90–3,79 (m 3H), 3,26–3,05 (m 4H), 2,87–2,75 (m 2H), 1,50–1,38 (m 3H), 1,33–1,16 (m 2H), 1,03 (d 3H)
57	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,65 min, MI: 491 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,39 (dd 1H), 7,92 (dd 1H), 7,28–7,24 (m 1H), 7,17–7,01 (m 6H), 6,97–6,94 (m 1H), 6,60 (t 1H), 5,48 (s 2H), 4,40 (d 2H), 3,15 (t 2H), 2,89 (t 2H)
58	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,67 min, MI: 432 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33–8,31 (m 2H), 8,00 (dd 1H), 7,29–7,25 (m 3H), 7,15 (tt 2H), 7,01 (d 2H), 6,60 (d 2H), 5,52 (s 2H), 4,13 (d 2H), 3,08 (t 2H), 2,84 (s 6H), 2,72 (t 2H)
59	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,76 min, MI: 449 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,39 (dd 1H), 7,95 (dd 1H), 7,34 (d 1H), 7,28–7,19 (m 3H), 7,15–7,03 (m 3H), 6,98–6,95 (m 1H), 5,49 (s 2H), 5,06 (t 1H), 4,36 (q 1H), 3,27 (dd 1H), 3,18 (t 2H), 3,05–2,88 (m 3H)
60	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,35 min, MI: 433 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,98 (dd 1H), 7,25–7,22 (m 3H), 7,15–7,13 (m 2H), 5,98 (d 1H), 5,54 (s 2H), 3,39–3,29 (m 1H), 3,13 (td 2H), 2,86–2,74 (m 2H), 1,11 (d 3H), 0,77–0,68 (m 1H), 0,45–0,39 (m 1H), 0,33–0,26 (m 1H), 0,21–0,10 (m 2H)

61	F- 1d			Método LCMS: 1, TR: 5,64 min, MI: 580/582 [M+1]	—
62	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,81 min, MI: 463 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,40 (dd 1H), 7,97 (dd 1H), 7,28–7,25 (m 3H), 7,17 – 7,15 (m 2H), 6,30 (br 1H), 5,56 (s2H), 3,87 (dd 2H), 3,25 (td 2H), 3,17–3,09 (m 4H), 2,85 (t 2H), 1,70 – 1,58 (m 1H), 1,49 – 1,45 (m 2H), 1,30–1,16 (m 2H)
63	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 2,76 min, MI: 450 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33–8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,41 – 7,32 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,03–6,99 (m 3H), 6,59 (d 2H), 5,52 (s 2H), 4,13 (d 2H), 3,08 (t 2H), 2,83 (s 6H), 2,73 (t 2H)
64	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,44 min, MI: 419 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (MeOD) 8,36 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,34 (dd 1H), 7,22–7,18 (m 7H), 7,01 (tt 2H), 5,51 (s 2H), 4,96–4,93 (m 1H), 3,74–3,64 (m 2H), 3,17–3,13 (m 2H), 2,84 (t 2H)
65	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,72 min, MI: 437 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,36 (dd 1H), 7,93 (dd 1H), 7,35–7,33 (m 2H), 7,30 – 7,28 (m 2H), 7,25–7,19 (m 2H), 7,14–7,07 (m 1H), 7,06 – 7,01 (m 1H), 6,96 – 6,93 (m 1H), 6,56 (t 1H), 5,49 (d 1H), 5,42 (d 1H), 4,86 (dd 1H), 3,76–3,70 (m 1H), 3,30 – 3,14 (m 2H), 3,10–3,03 (m 1H), 2,86–2,74 (m 2H)
66	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,81 min, MI: 562 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,36 (dd 1H), 7,98 (d 1H), 7,25–7,21 (m 3H), 7,15 – 7,13 (m 2H), 6,57 (br 1H), 5,54 (s 2H), 3,70 (dd 1H), 3,61 (br 1H), 3,22 (br 1H), 3,13 (t 2H), 2,96 (br 1H), 2,84 (t 2H), 2,71 (br 1H), 2,25 (br 1H), 1,68–1,53 (m 3H), 1,43 (s 9H), 1,38–1,27 (m 1H), 1,15 (br 1H)
67	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,70 min, MI: 437 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,97 (dd 1H), 7,35–7,27 (m 4H), 7,25 – 7,22 (m 2H), 7,14 – 7,02 (m 2H), 6,97–6,94 (m 1H), 6,49 (t 1H), 5,50 (d 1H), 5,43 (d 1H), 4,87 (dd 1H), 3,77–3,71 (m 1H), 3,31 – 3,16 (m 2H), 3,12–3,04 (m 1H), 2,87–2,75 (m 2H)
68	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 2,57 min, MI: 404 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,49–8,47 (m 2H), 8,31 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,62 (td 1H), 7,33 (d 1H), 7,29–7,24 (m 3H), 7,21 (ddd 1H), 7,14 (tt 2H), 5,49 (s2H), 4,95–4,88 (m 1H), 3,14 – 3,00 (m 2H), 2,85–2,71 (m 2H), 1,36 (d 3H)
69	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,31 min, MI: 448 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,24 (s 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,46 (d 1H), 7,38 – 7,33 (m 4H), 7,27 (dd 1H), 7,18 (d 1H), 5,60 (s 2H), 3,20 (t 2H), 3,08 (t 2H)

70	F- 1d			Método LCMS: 1, TR: 5,23 min, MI: 515/517 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,45 (d 1H), 8,41 (d 1H), 8,29 (d 1H), 7,30 – 7,23 (m 6H), 7,14 (tt 2H), 5,47 (s2H), 4,90 – 4,82 (m 1H), 3,12–2,99 (m 2H), 2,80–2,67 (m 2H), 1,31 (d 3H)
71	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,46 min, MI: 413 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,40 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,28 (dd 1H), 7,14–7,03 (m 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,13 (br 1H), 5,52 (s 2H), 3,16 (t 2H), 3,05 (t 2H), 2,85 (t 2H), 1,63 – 1,56 (m 5H), 1,40–1,31 (m 1H), 1,16–1,03 (m 3H), 0,86–0,77 (m 2H)
72	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 2,80 min, MI: 422 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,45 (dd 1H), 8,35 (dd 1H), 7,98 (dd 1H), 7,59 (td 1H), 7,24 (dd 1H), 7,17–6,99 (m 5H), 6,95–6,92 (m 1H), 5,48 (s 2H), 5,11 – 5,04 (m 1H), 3,13 (t 2H), 2,91 (t 2H), 1,41 (d 3H)
73	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,98 min, MI: 449 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,71 (s 1H), 9,14 (s 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,38 – 7,33 (m 4H), 7,27 (dd 1H), 5,60 (s2H), 3,22 (t 2H), 3,13 (t 2H)
74	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,74 min, MI: 521 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,41 (t 1H), 8,33 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,41 – 7,33 (m 2H), 7,31 (dd 1H), 7,20 (d 1H), 7,06 – 7,02 (m 1H), 6,94 (d 1H), 6,73 (dq 1H), 5,52 (s2H), 4,19 (d 2H), 3,81 (s 3H), 3,12 (t 2H), 2,80 (t 2H)
75	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 2,61 min, MI: 408 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,61 (t 1H), 8,46 (dd 1H), 8,32 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,64 (td 1H), 7,42 – 7,33 (m 2H), 7,31 – 7,27 (m 2H), 7,24 – 7,21 (m 1H), 7,05 – 7,02 (m 1H), 5,52 (s 2H), 4,35 (d 2H), 3,12 (t 2H), 2,82 (t 2H)
76	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 5,02 min, MI: 525 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,47 (d 1H), 8,36 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,43–7,29 (m 10H), 7,17 (d 2H), 6,95 (d 2H), 5,45 (s2H), 5,05 (s2H), 4,91 – 4,83 (m 1H), 3,14–3,04 (m 2H), 2,81 – 2,68 (m 2H), 1,32 (d 3H)
77	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 4,49 min, MI: 462 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,15 (br 1H), 8,31 (d 1H), 8,01 (d 1H), 7,35 (br 4H), 7,28–7,24 (m 1H), 6,71 (s 1H), 5,59 (s2H), 3,19 (t 2H), 3,05 (t 2H), 2,25 (s 3H)
78	F- 1a			Método LCMS: 1, TR: 3,81 min, MI: 432 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 11,31 (br 1H), 8,30 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,83 (d 1H), 7,34 (s 4H), 7,26 (dd 1H), 7,07 (d 1H), 5,59 (s 2H), 3,17–3,12 (m2H), 3,06–2,97 (m 2H)
79	F- 1e			Método LCMS: 1, TR: 4,34 min, MI: 451 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,44 (d 1H), 7,89 (d 1H), 7,31 – 7,19 (m 6H), 7,16 – 7,12 (m 3H), 5,44 (s 2H), 4,90–4,82 (m 1H), 3,05 – 2,92 (m 2H), 2,77 – 2,63 (m 2H), 2,57 (s 3H), 1,31 (d 3H)

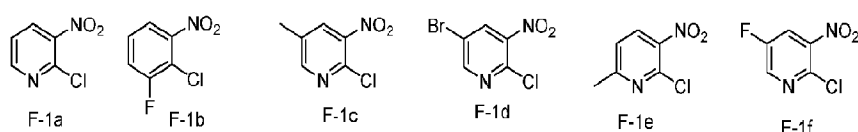
80	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,77 min, MI: 509 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,44 (d 1H), 8,34 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,43–7,35 (m 4H), 7,83–7,27 (m 4H), 7,16 (dt 2H), 7,05 (tt 2H), 6,95 (dt 2H), 5,43 (s 2H), 5,05 (s 2H), 4,93–4,86 (m 1H), 3,14–3,00 (m 2H), 2,80–2,67 (m 2H), 1,32 (d 3H)
81	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,50 min, MI: 462 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,04 (br 1H), 8,31 (d 1H), 8,01 (d 1H), 7,35 (br 4H), 7,27 (dd 1H), 7,11 (d 1H), 5,60 (s 2H), 3,19 (t 2H), 3,04 (t 2H), 2,31 (br 3H)
82	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,58 min, MI: 408 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,61 (t 1H), 8,46 (dq 1H), 8,32 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,64 (td 1H), 7,42–7,33 (m 2H), 7,31–7,27 (m 2H), 7,24–7,21 (m 1H), 7,05–7,02 (m 1H), 5,52 (s 2H), 4,35 (d 2H), 3,12 (t 2H), 2,82 (t 2H)

Síntesis general de 3-(3-aralkilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-5 (Esquema 002-B)



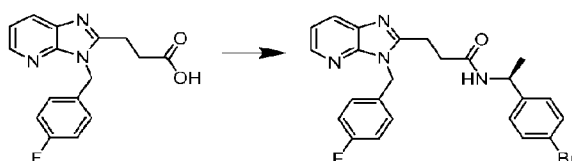
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-6, se trató con CDI y la amina 2 requerida en DMF a t.a. para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-5.

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 002-A) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 83) descrito a continuación.

Síntesis de N-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 83)

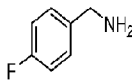
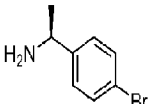
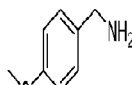
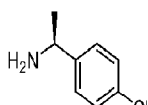
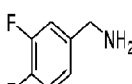
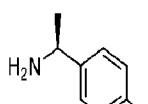
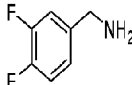
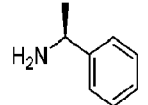
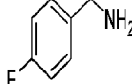
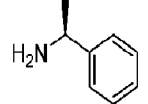
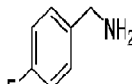
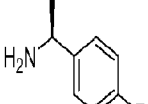
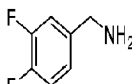
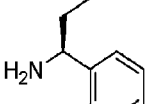
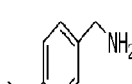
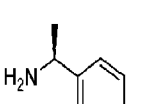
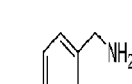
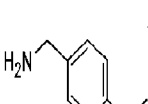


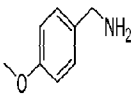
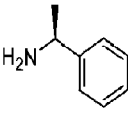
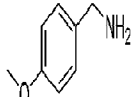
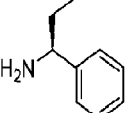
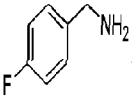
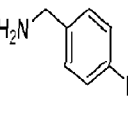
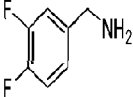
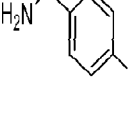
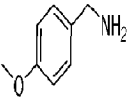
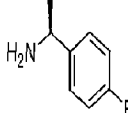
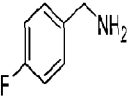
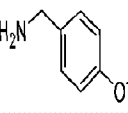
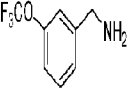
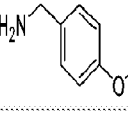
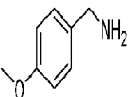
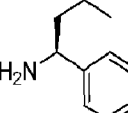
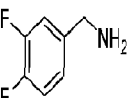
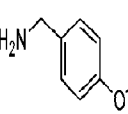
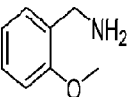
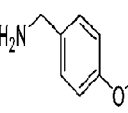
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, ácido 3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propiónico (500 mg, 1,67 mmol) y CDI (410 mg, 2,51 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (7 ml) y se agitaron a t.a. durante 30 min. Luego se añadió o(S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina (670 mg, 3,34 mmol) y la reacción se agitó durante el fin de semana a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30ml), se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un material crudo aceitoso marrón que se purificó en gel de sílice por cromatografía de columna con un gradiente de MeOH y DCM, el producto

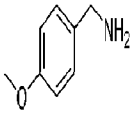
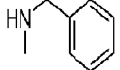
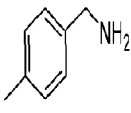
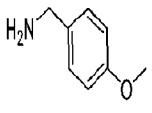
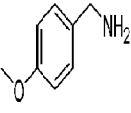
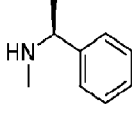
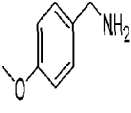
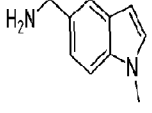
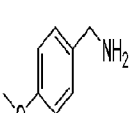
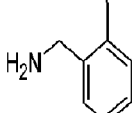
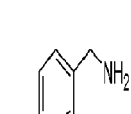
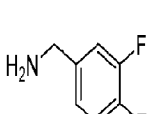
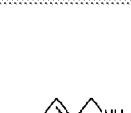
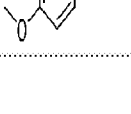
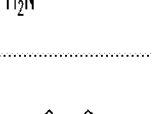
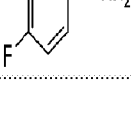
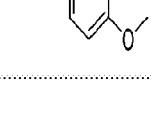
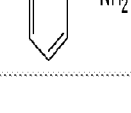
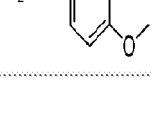
se eluyó con 3% MeOH. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (688 mg, 86%).

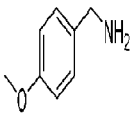
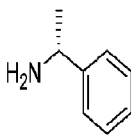
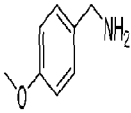
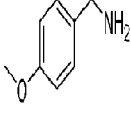
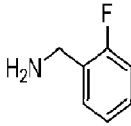
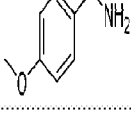
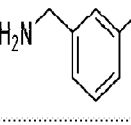
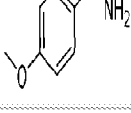
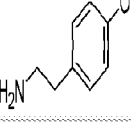
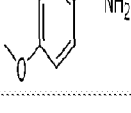
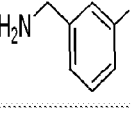
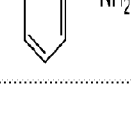
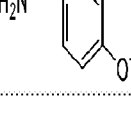
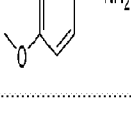
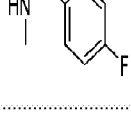
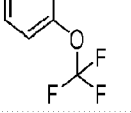
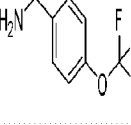
Los siguientes compuestos de Fórmula general F-5 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema 002-B:

5

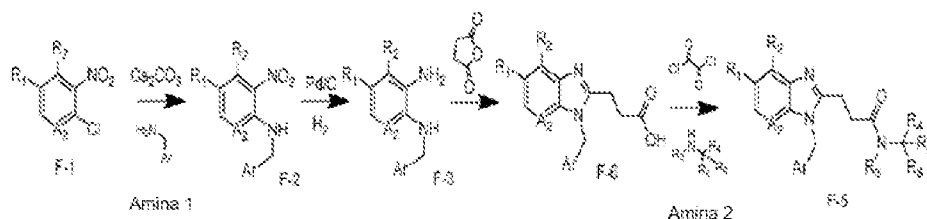
Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización	
83	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,47 min, MI: 481/483 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,45 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,40 (dt 2H), 7,29 – 7,21 (m 5H), 7,13 (tt 2H), 5,48 (s 2H), 4,88–4,80 (m 1H), 3,11 – 2,97 (m 2H), 2,80–2,66 (m 2H), 1,30 (d 3H)
84	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,19 min, MI: 449 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,46 (d 1H), 8,32 (d 1H), 8,00 (d 1H), 7,31 – 7,26 (m 5H), 7,15 (d 2H), 6,86 (d 2H), 5,42 (s 2H), 4,91 – 4,84 (m 1H), 3,70 (s 3H), 3,11 – 2,98 (m 2H), 2,80–2,66 (m 2H), 1,32 (d 3H)
85	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,19 min, MI: 436 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,29 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,38 – 7,26 (m 3H), 7,12 (d 2H), 7,04 – 6,97 (m 3H), 5,49 (s 2H), 4,89 – 4,80 (m 1H), 3,08 – 3,03 (m 2H), 2,76 – 2,70 (m 2H), 2,23 (s 3H), 1,28 (d 3H)
86	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,14 min, MI: 422 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,44 – 8,39 (m 2H), 8,29 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,19 – 7,16 (m 8H), 7,02–6,98 (m 1H), 5,49 (s 2H), 4,93 – 4,84 (m 1H), 3,09 – 3,04 (m 2H), 2,78 – 2,72 (m 2H), 1,31 (d 3H)
87	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,04 min, MI: 403 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (MeOD) 8,41 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,30–7,21 (m 5H), 7,12 (tt 2H), 7,03 (tt 2H), 5,47 (s 2H), 4,90 – 4,83 (m 1H), 3,10–2,96 (m 2H), 2,78–2,64 (m 2H), 1,30 (d 3H)
88	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,09 min, MI: 421 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,42 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,31–7,23 (m 5H), 7,13 (tt 2H), 7,04 (tt 2H), 5,48 (s 2H), 4,91 – 4,84 (m 1H), 3,11 – 2,98 (m 2H), 2,79–2,66 (m 2H), 1,31 (d 3H)
89	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,20 min, MI: 436 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (br d 1H), 8,29 (dd 1H), 7,97 (dd 1H), 7,38 – 7,18 (m 8H), 7,02 – 6,99 (m 1H), 5,48 (s 2H), 4,70 – 4,62 (m 1H), 3,08 – 3,03 (m 2H), 2,78 – 2,73 (m 2H), 1,67– 1,61 (m 2H), 0,78 (t 3H)
90	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,17 min, MI: 430 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,37–8,30 (m 2H), 8,01 – 7,97 (m 1H), 7,29 – 7,24 (m 1H), 7,17–7,13 (m 4H), 7,06 – 7,02 (m 2H), 6,89–6,84 (m 2H), 5,42 (s 2H), 4,90 – 4,83 (m 1H), 3,70 (s 3H), 3,11–3,01 (m 2H), 2,78 – 2,66 (m 2H), 2,25 (s 3H), 1,30 (d 3H)
91	F-1b			Método LCMS: 4, TR: 1,11 min, MI: 449 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,41 (t 1H), 7,41 (d 1H), 7,15 (m 5H), 6,88 (d 2H), 6,79 (d 2H), 4,20 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,32 (s 3H), 3,09 (t 2H), 2,74 (t 2H)

92	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,90 min, MI: 415 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (MeOD) 8,36 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,34 (dd 1H), 7,20–7,16 (m 5H), 7,11 (dt 2H), 6,83 (dt 2H), 5,46 (s 2H), 4,94 (q 1H), 3,73 (s 3H), 3,19–3,05 (m 2H), 2,75 (t 2H), 1,39 (d 3H)
93	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,16 min, MI: 430 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38–8,30 (m 2H), 8,00–7,95 (m 1H), 7,30–7,11 (m 8H), 6,89–6,83 (m 2H), 5,42 (s 2H), 4,72–4,63 (m 1H), 3,70 (s 3H), 3,04 (t 2H), 2,74 (t 2H), 1,70–1,59 (m 2H), 0,81 (t 3H)
94	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,98 min, MI: 407 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (MeOD) 8,36 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,34 (dd 1H), 7,26–7,22 (m 2H), 7,19–7,16 (m 2H), 7,03 (tt 2H), 6,91 (tt 2H), 5,56 (s 2H), 4,30 (br 2H), 3,16 (t 2H), 2,79 (t 2H)
95	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,14 min, MI: 440 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,42 (d 1H), 8,30 (d 1H), 8,00 (d 1H), 7,35–7,27 (m, formas rotaméricas 4H), 7,16–7,00 (m, formas rotaméricas 3H), 6,26 (d 1H), 5,49 (s 2H), 4,71–4,67 (m, formas rotaméricas 1H), 3,10–2,95 (m 2H), 2,78–2,70 (m 2H), 1,32–1,26 (m 3H)
96	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,12 min, MI: 434 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,42 (br d 1H), 8,33–8,30 (m 1H), 8,02–7,98 (m 1H), 7,33–7,01 (m 7H), 6,89–6,84 (m 2H), 5,42 (s 2H), 4,92–4,85 (m 1H), 3,70 (s 3H), 3,12–3,00 (m 2H), 2,82–2,65 (m 2H), 1,31 (d 3H)
97	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,06 min, MI: 420 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,38 (t 1H), 8,30 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,10 (m 7H), 6,78 (d 2H), 5,52 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,71 (s 3H), 3,07 (t 2H), 2,72 (t 2H)
98	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,17 min, MI: 484 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38 (m 3H), 8,02 (d 1H), 7,32 (m 7H), 6,79 (m 2H), 5,60 (m 2H), 4,20 (m 2H), 3,71 (s 3H), 3,10 (m 2H), 2,75 (m 2H)
99	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,23 min, MI: 444 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,38–8,30 (m 2H), 7,95–7,99 (m 1H), 7,30–7,11 (m 8H), 6,89–6,83 (m 2H), 5,42 (s 2H), 4,81–4,72 (m 1H), 3,70 (s 3H), 3,08–3,01 (m 2H), 2,79–2,67 (m 2H), 1,65–1,51 (m 2H), 1,34–1,10 (m 2H), 0,81 (t 3H)
100	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,09 min, MI: 437 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,38 (t 1H), 8,30 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,26 (m 3H), 7,11 (d 2H), 7,01 (m 1H), 6,78 (d 2H), 5,52 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,71 (s 3H), 3,08 (t 2H), 2,73 (t 2H)
101	F-1f			Método LCMS: 4, TR: 1,15 min, MI: 449 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,40 (t 1H), 8,34 (t 1H), 7,95 (dd 1H), 7,17 (d 2H), 7,14 (d 2H), 6,87 (d 2H), 6,81 (d 2H), 5,44 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,71 (s 3H), 3,70 (s 3H), 3,09 (t 2H), 2,72 (t 2H)

102	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,13 min, MI: 415 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,29 (m 1H), 7,97 (m 1H), 7,19 (m 6H), 6,86 (d 2H), 4,51 y 5,47 (2 x s, rotámeros 2H), 3,70 (s 3H), 3,08 (m 2H), 2,95 (m 5H)
103	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,11 min, MI: 415 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,37 (t 1H), 8,30 (dd 1H), 7,98 (dd 1H), 7,25 (dd 2H), 7,07 (m 6H), 6,78 (d 2H), 5,48 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,71 (s 3H), 2,75 (t 2H), 2,70 (t 2H), 2,25 (s 3H)
104	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,20 min, MI: 429 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,32 – 8,30 (m 1H), 8,01 – 7,96 (m 1H), 7,42 – 7,17 (m 8H), 6,88 (d 2H), 5,49 (s 2H), 5,28, 5,78 (q 1H), 3,70 (s 3H), 3,25 – 2,70 (m 4H), 2,68 (s 3H), 1,54 (3H d)
105	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,08 min, MI: 454 [M+1]	–
106	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,10 min, MI: 415 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,35 (t 1H), 8,30 (d 1H), 7,98 (d 1H), 7,25 (d 1H), 7,02 (m 6H), 6,86 (d 2H), 5,45 (s 2H), 4,22 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,07 (t 2H), 2,73 (t 2H), 2,21 (s 3H)
107	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,09 min, MI: 437 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,54 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 7,97 (dd 1H), 7,10 (m 6H), 6,86 (d 2H), 5,45 (s 2H), 4,25 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,09 (t 2H), 2,74 (t 2H)
108	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,15 min, MI: 430 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33 – 8,30 (m 1H), 8,04 – 7,96 (m 2H), 7,28 – 7,23 (m 1H), 7,18 – 7,14 (m 2H), 7,07 – 7,01 (m 4H), 6,91 – 6,85 (m 2H), 5,45 (s 2H), 3,71 (s 3H), 3,33 – 3,18 (m 2H), 3,07 – 2,99 (m 2H), 2,74 – 2,60 (m 4H), 2,24 (s 3H)
109	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 3,89 min, MI: 433 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,40 (t 1H), 8,16 (d 1H), 7,81 (d 1H), 7,27 – 7,23 (m 2H), 7,17–7,11 (m 4H), 6,80 (dt 2H), 5,48 (s 2H), 4,19 (d 2H), 3,71 (s 3H), 3,06 (t 2H), 2,72 (t 2H), 2,42 (s 3H)
110	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,06 min, MI: 419 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,38 (t 1H), 8,30 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,33 (m 1H), 7,26 (dd 2H), 6,99 (m 5H), 6,78 (d 2H), 5,56 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,71 (s 3H), 3,07 (t 2H), 2,73 (t 2H)
111	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,18 min, MI: 377 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (d 1H), 7,97 (d 1H), 7,89 (t 1H), 7,34–7,24 (m 4H), 7,20 – 7,18 (m 2H), 5,54 (s 2H), 3,04 (t 2H), 2,87 (t 2H), 2,66 (t 2H), 1,60 – 1,58 (m 5H), 1,36 – 1,26 (m 1H), 1,15 – 1,04 (m 3H), 0,82 – 0,74 (m 2H)

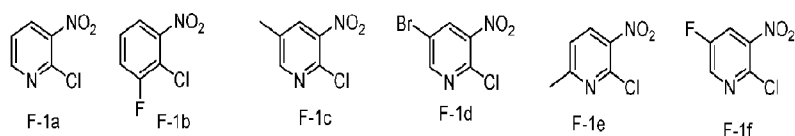
112	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,09 min, MI: 415 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 1,31 (d 3H), 2,72 (m 2H), 3,03 (m 2H), 3,70 (s 3H), 4,84 (m 1H), 5,42 (s 2H), 6,85 (d 2H), 7,14 (m 8H), 7,98 (dd 1H), 8,30 (dd 1H), 8,38 (d 1H)
113	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 0,98 min, MI: 353 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,29 (dd 1H), 7,96 (dd 1H), 7,78 (d 1H), 7,23 (dd 2H), 7,15 (d 2H), 6,87 (d 2H), 5,45 (s 2H), 3,76 (m 1H), 3,71 (s 3H), 3,01 (t 2H), 2,60 (t 2H), 1,01 (d 6H)
114	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,07 min, MI: 419 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,50 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 7,98 (dd 1H), 7,04 (m 7H), 6,86 (d 2H), 5,44 (s 2H), 4,29 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,07 (t 2H), 2,74 (t 2H)
115	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,11 min, MI: 415 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,45 (t 1H), 8,30 (dd 1H), 7,97 (m 1H), 7,24 (dd 1H), 7,00 (m 6H), 6,86 (d 2H), 5,45 (s 2H), 4,22 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,07 (t 2H), 2,73 (t 2H), 2,22 (s 3H)
116	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,08 min, MI: 446 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 7,96 (m 2H), 7,23 (dd 1H), 7,15 (d 2H), 7,07 (d 2H), 6,87 (d 2H), 6,78 (d 2H), 5,45 (s 2H), 3,71 (s 3H), 3,70 (s 3H), 3,18 (m 2H), 3,02 (t 2H), 2,59 (m 4H)
117	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,07 min MI: 420	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,52 (t 1H), 8,31 (dd 1H), 7,97 (dd 1H), 7,24 (m 2H), 7,17 (d 2H), 6,99 (m 3H), 6,86 (d 2H), 5,45 (s 2H), 4,41 (d 2H), 3,70 (s 3H), 3,09 (t 2H), 2,75 (t 2H)
118	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,13 min MI: 416	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,38 (t 1H), 8,30 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,25 (dd 2H), 6,94 (m 6H), 6,78 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,18 (d 2H), 3,71 (s 3H), 3,05 (t 2H), 2,71 (t 2H), 2,24 (s 3H)
119	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,17 min MI: 434	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,32 – 8,30 (m 1H), 8,03 – 8,00 (m 1H), 7,39 – 7,08 (m 7H), 6,89 – 6,86 (m 2H), 5,48, (s 2H), 4,60 y 4,48 (s 2H, rotámeros), 3,70 (s 3H), 3,14 – 3,09 (m 2H), 2,94 (s 3H), 2,98 – 2,91 (m 2H)
120	F-1a			Método LCMS: 4, TR: 1,33 min MI: 539	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,53 (t 1H), 8,28 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,44 (d 2H), 7,30 (m 6H), 6,83 (d 1H), 5,59 (s 2H), 4,27 (d 2H), 3,03 (t 2H), 2,77 (t 2H)

Síntesis general de 3-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-5 (Esquema 002-C)

**Esquema 002-C**

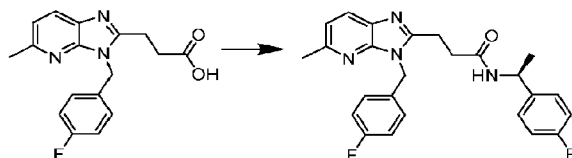
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-6, se trató con cloruro de oxalilo y la amina 2 requerida en DCM a t.a. para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-5.

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 002-C) es ilustrada por la preparación de 3-[3-(4-fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida (Ej. 121) descrito a continuación.

Síntesis de 3-[3-(4-fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida (Ej. 121)

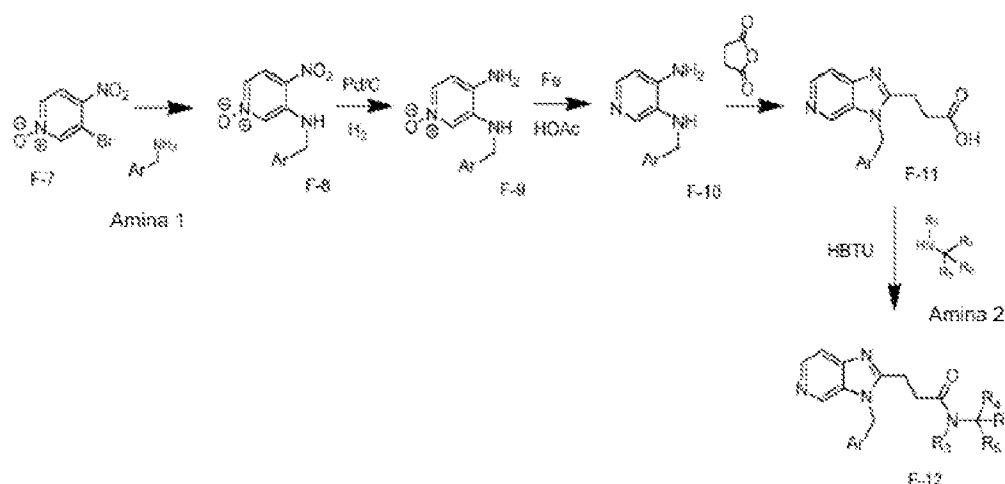


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, ácido 3-[3-(4-fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propiónico (360 mg, 1,150 mmol) se suspendieron en DCM (15 ml). Esta suspensión se enfrió en un baño de hielo y luego se trató con 2 gotas de DMF seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (0,5 ml, 5,75 mmol). La solución resultante se calentó a t.a. mientras se agita durante 1 hora. La solución se evaporó y se formó un azeótropo de DCM y el cloruro de ácido crudo se redisolvió en DCM (5 ml). En un matraz de fondo redondo separado equipado con agitador magnético, una solución de (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (310 µl, 2,30 mmol) en piridina (4 ml) se trató con la solución de cloruro de ácido mencionada anteriormente y se agitó a t.a. durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en MeOH y la mitad de la solución se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 24%).

Método LCMS: 5 LCMS1, TR: 3,94 min, MI: 435 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (DMSO) 8,43 (d 1H), 7,89 (d 1H), 7,31 – 7,28 (m 2H), 7,23 – 7,19 (m 2H), 7,17 – 7,12 (m 3H), 7,04 (tt 2H), 5,44 (s 2H), 4,91 – 4,84 (m 1H), 3,04 – 2,91 (m 2H), 2,77 – 2,63 (m 2H), 2,56 (s 3H), 1,31 (d 3H).

Síntesis general de 3-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-12 (Esquema 003)

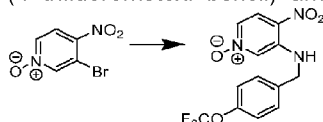


Esquema 003

3-Bromo-4-nitro-piridina 1-óxido comercialmente disponible de Fórmula F-7 se hizo reaccionar con la amina 1 requerida en propanol a 90°C para producir el derivado de aralquil-(4-nitro-1-oxi-piridin-3-il)-amina de Fórmula general F-8, que se hidrogenó sobre Pd/C en EtOH para proporcionar N'3'-aralquilo-1-oxi-piridina-3,4-diamina de Fórmula general F-9. Esto se trató con Fe en polvo en HOAc a reflujo para producir N'3'-aralquilo-piridina-3,4-diamina de Fórmula general F-10. Este compuesto intermedio se hizo reaccionar con anhídrido succínico en dioxano a reflujo, y luego se trató con HOAc. El ácido carboxílico obtenido, de Fórmula general F-11, se trató con HBTU y la amina 2 requerida en DCM para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-12. Los compuestos finales podría haberse obtenido alternativamente a partir del tratamiento del mismo ácido carboxílico con CDI y la amina 2 requerida como se describe en el Esquema 002-B.

La síntesis anterior (Esquema 003) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 122) descrito a continuación.

Síntesis de (4-nitro-1-oxi-piridin-3-il)-(4-trifluorometoxi-bencil)-amina

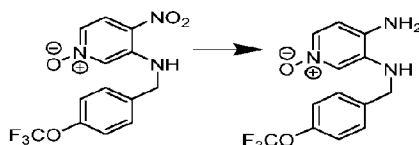


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 3-bromo-4-nitro-piridina 1-óxido (5,3 g, 24,25 mmol) y 4-(trifluorometoxi)bencilamina (9,28 g, 48,55 mmol) se disolvieron en propanol (50 ml) y se calentaron a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante la noche mientras se agitaba, y un sólido precipitó del crudo de reacción. Este sólido se filtró, se lavó con IPA (2 x 10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,64 g, 58%).

Método LCMS: 2, TR: 6,50 min, MI: 330 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (DMSO) 8,82 (t 1H), 8,05 (d 1H), 7,94 (d 1H), 7,52 (d 2H), 7,49 (dd 1H), 7,36 (d 2H), 4,68 (d 2H).

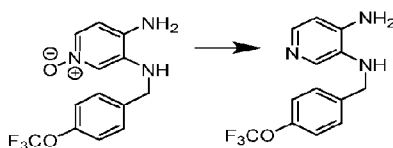
Síntesis de 1-oxi-N'3'-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridina-3,4-diamina



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, (4-nitro-1-oxi-piridin-3-il)-(4-trifluorometoxi-bencil)-amina (3,36 g, 10,2 mmol) se añadieron y el matraz se purgó con N₂. Pd/C (400 mg) se añadió y los sólidos se suspendieron en MeOH (200 ml). La mezcla se purgó con más N₂ y un globo doble lleno de H₂ se montó en el matraz. La suspensión se dejó en agitación a t.a. durante la noche bajo una atmósfera de H₂ y posteriormente se filtró a través de Celite® para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3 g, 98%).

Método LCMS: 1, TR: 2,70 min, MI: 300 [M+1]

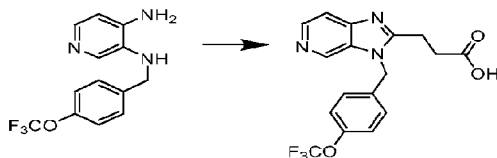
Síntesis de N'3'-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridina-3,4-diamina



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo, 1-oxi-N'3'-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridina-3,4-diamina (3,01 g, 10,05 mmol) y Fe en polvo (800 mg, 15 mmol) se disolvieron en HOAc (40 ml) y se calentaron a 90°C durante la noche. El crudo de reacción se inactivó con solución acuosa de NaOH 2N hasta pH 7, y luego se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de EDTA al 10%, se filtraron a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de ciclohexano y EtOAc, seguido por un gradiente de EtOAc y MeOH, el producto se eluyó con 20% MeOH en EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,86 g, 100%).

Método LCMS: 1, TR: 2,51 min, MI: 284 [M+1]

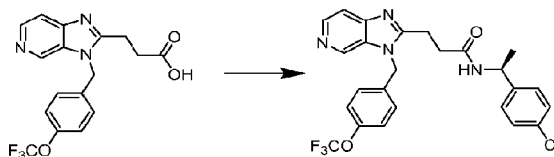
Síntesis de ácido 3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propiónico



En un matraz de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, N'3'-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridina-3,4-diamina (2,86 g, 10,1 mmol) y anhídrido succínico (1 g, 10,1 mmol) se disolvieron en dioxano (70 ml) y HOAc (35 ml). Esta mezcla se calentó a 80°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se trató luego con más HOAc (25 ml) y se calentó a reflujo durante otras 24 horas. El crudo de reacción se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en MeOH (30 ml) y se filtró a través de SCX (25 g) previamente empapado en MeOH. El compuesto del título se liberó de la resina SCX con amoníaco en MeOH 0,4 M. El eluyente se concentró a presión reducida y se recristalizó en DCM para proporcionar el compuesto del título (1,16 g, 31%).

Método LCMS: 1, TR: 2,34 min, MI: 366 [M+1]

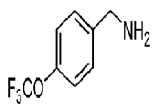
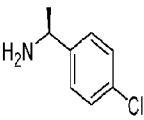
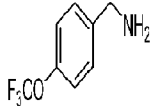
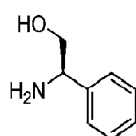
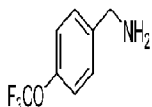
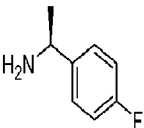
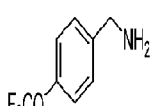
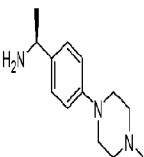
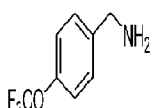
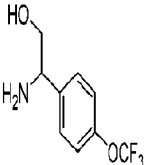
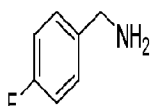
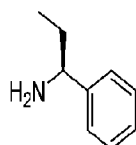
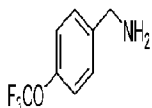
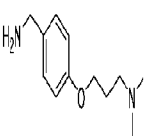
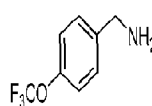
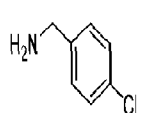
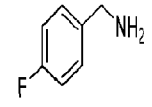
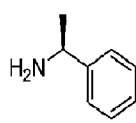
Síntesis de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 122)



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, ácido 3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propiónico (100 mg, 0,27 mmol), base de Hunig (100 µl, 0,54 mmol) y (S)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina (50 µl, 0,324 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo, y luego se añadió HBTU (204 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante t.a. durante 1 hora hasta la conversión completa. La mezcla cruda se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto requerido se eluyó con EtOAc puro. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 30%).

Los siguientes compuestos de Fórmula general F-12 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema 003:

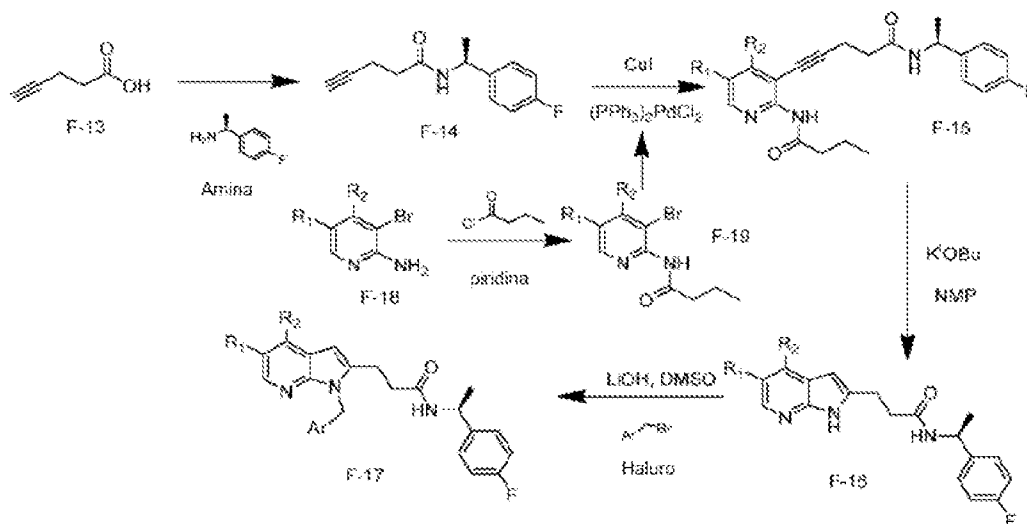
Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización
---------	----	---------	---------	-----------------

122	F-7			Método LCMS: 1, TR: 3,05 min, MI: 503/505 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,63 (s 1H), 8,47 (d 1H), 7,61 (dd 1H), 7,16 – 7,06 (m 8H), 6,47 (d 1H), 5,41 (d 1H), 5,36 (d 1H), 5,00 – 4,93 (m 1H), 3,21 – 3,08 (m 2H), 2,95–2,83 (m 2H), 1,39 (d 3H)
123	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,61 min, MI: 485 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,55 (d 1H), 8,34 (d 1H), 7,20 – 7,00 (10H), 5,34 (s 2H), 5,07 – 5,03 (m 1H), 3,98 – 3,87 (m 2H), 3,65 (br 2H), 3,25 – 3,03 (m 3H), 2,88–2,82 (m 1H)
124	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,94 min, MI: 487 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,63 (d 1H), 8,45 (d 1H), 7,60 (dd 1H), 7,16 – 7,07 (m 6H), 6,82 (tt 2H), 6,56 (d 1H), 5,42 (d 1H), 5,37 (d 1H), 5,02 – 4,95 (m 1H), 3,21 – 3,08 (m 2H), 2,94–2,83 (m 2H), 1,38 (d 3H)
125	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,05 min, MI: 284 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,62 (s 1H), 8,45 (d 1H), 7,63 (d 1H), 7,16 – 7,00 (m 6H), 6,67 (d 2H), 6,25 (d 1H), 5,43 (d 1H), 5,37 (d 1H), 4,98 – 4,91 (m 1H), 3,19 – 3,14 (m 6H), 2,93–2,81 (m 2H), 2,72 (t 4H), 2,43 (s 3H), 1,37 (d 3H)
126	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,95 min, MI: 569 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,60 (s 1H), 8,40 (d 1H), 7,39 (dd 1H), 7,26–7,21 (m 2H), 7,15–7,13 (m 2H), 7,07–7,05 (m 2H), 6,99 – 6,97 (m 2H), 5,37 (s 2H), 5,07–5,03 (m 1H), 3,91 (ddd 2H), 3,18 (t 2H), 3,03 – 2,96 (m 1H), 2,91 – 2,84 (m 1H)
127	F-7			Método LCMS: 4, TR: 1,05 min, MI: 418 [M+1]	¹ H-NMR, Método 2: (DMSO) 8,86 (br s 1H), 8,45 – 8,34 (m 2H), 7,64 – 7,60 (m 1H), 7,34 – 7,16 (m 9H), 5,61 (s 2H), 4,77 – 4,68 (m 1H), 3,16 (t 2H), 2,85 (t 2H), 1,79 – 1,63 (m 2H), 0,86 (t 3H)
128	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,06 min, MI: 278 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,82 (s 1H), 8,43 (t 1H), 8,32 (d 1H), 7,60 (d 1H), 7,36 – 7,31 (m 4H), 7,10 (dt 2H), 6,77 (dt 2H), 5,66 (s 2H), 4,19 (d 2H), 3,94 (t 2H), 3,14 (t 2H), 2,79 (t 2H), 2,40 (t 2H), 2,19 (s 6H), 1,87–1,80 (m 2H)
129	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,96 min, MI: 489/491 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,64 (d 1H), 8,45 (d 1H), 7,58 (dd 1H), 7,20 – 7,04 (m 8H), 6,66 (t 1H), 5,44 (s 2H), 4,35 (d 2H), 3,17 (t 2H), 2,93 (t 2H)
130	F-7			Método LCMS: 4, TR: 0,99 min, MI: 404 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,81 (s 1H), 8,43 (br d 1H), 8,30 (d 1H), 7,60 – 7,57 (m 1H), 7,29 – 7,12 (m 9H), 5,56 (s 2H), 4,92 – 4,85 (m 1H), 3,15 – 3,07 (m 2H), 2,83 – 2,70 (m 2H), 1,33 (d 3H)

131	F-7			Método LCMS: 4, TR: 1,07 min, MI: 418 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,81 (s 1H), 8,37 (br d 1H), 8,30 (d 1H), 7,59 – 7,56 (m 1H), 7,28 – 7,00 (m 8H), 5,56 (s 2H), 4,89 – 4,82 (m 1H), 3,14–3,07 (m 2H), 2,80–2,72 (m 2H), 2,24 (s 3H), 1,30 (d 3H)
132	F-7			Método LCMS: 4, TR: 1,03 min, MI: 422 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,81 (s 1H), 8,45 (br d 1H), 8,31 (d 1H), 7,60 – 7,56 (m 1H), 7,32 – 6,98 (m 8H), 5,56 (s 2H), 4,94 – 4,84 (m 1H), 3,20 – 3,02 (m 2H), 2,87 – 2,69 (m 2H), 1,32 (d 3H)
133	F-7			Método LCMS: 1, TR: 2,85 min, MI: 473 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,63 (s 1H), 8,43 (d 1H), 7,57 (d 1H), 7,18–7,06 (m 6H), 6,84 (t 2H), 6,76 (br 1H), 5,45 (s 2H), 4,34 (d 2H), 3,16 (t 2H), 2,92 (t 2H)
134	F-7			Método LCMS: 4, TR: 1,03 min, MI: 422 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,81 (s 1H), 8,45 (br d 1H), 8,31 (d 1H), 7,60 – 7,56 (m 1H), 7,32 – 6,98 (m 8H), 5,56 (s 2H), 4,94 – 4,84 (m 1H), 3,20–3,02 (m 2H), 2,87 – 2,69 (m 2H), 1,32 (d 3H)
135	F-7			Método LCMS: 1, TR: 3,00 min, MI: 562 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,67 (s 1H), 8,45 (d 1H), 7,60 (dd 1H), 7,20–7,13 (m 4H), 6,20 (t 1H), 5,48 (s 2H), 4,02 (br 2H), 3,17 (t 2H), 3,11 (br 2H), 2,89 (t 2H), 2,57 (t 2H), 2,39 (br 1H), 1,55 (br 2H), 1,44 (s 9H), 1,09–1,01 (m 2H)
136	F-7			Método LCMS: 1, TR: 1,04 min, MI: 418 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,82 (s 1H), 8,34 – 8,30 (m 1H), 8,20 (br s 1H), 7,64 – 7,61 (m 1H), 7,26 – 7,04 (m 9H), 5,54 (s 2H), 3,06 (br t 2H), 2,80 (br t 2H), 1,51 (s 6H)

Síntesis general de 3-(1-*aralquilo*-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-17 (Esquema 004)

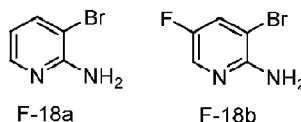
5



Esquema 004

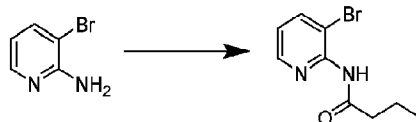
Ácido 4-pentinoico comercialmente disponible de Fórmula F-13 se hizo reaccionar con la amina requerida y HBTU en DMF a t.a. para proporcionar la [(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida del ácido pent-4-inoico de Fórmula F-14. Este compuesto intermedio se sometió a un acoplamiento de Sonogashira con N-(3-bromo-piridin-2-il)-butiramida de Fórmula general F-19 para producir el ácido 5-(2-butilamino-piridin-3-il)-pent-4-inoico [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de Fórmula general F-15. Esto se trató con K^tOBu en NMP a 50°C para producir el N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-3-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-16 que posteriormente reaccionó con el haluro requerido y LiOH en DMSO para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-17.

F-18 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 004) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 137) descrito a continuación.

Síntesis de N-(3-bromo-piridin-2-il)-butiramida

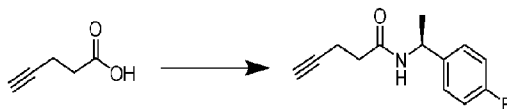


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, 2-amino-3-bromopiridina (5,72 g, 33,09 mmol) se disolvió en piridina (30 ml). Esta solución se enfrió con un baño de hielo y se añadió cloruro de butirilo (3,5 ml, 33,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 10°C durante 2 horas y luego a t.a. durante la noche. El crudo de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó (3 veces) con agua. La fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de MeOH y DCM, el producto requerido se eluyó con 3% de MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,72 g, 71%) como un aceite que cristalizó al reposar.

Método LCMS: 1, TR: 2,84 min, MI: 243 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,36 (dd 1H), 7,86 (dd 2H), 6,95 (dd 1H), 2,64 (t 2H), 1,82 – 1,72 (m 2H), 1,02 (t 3H).

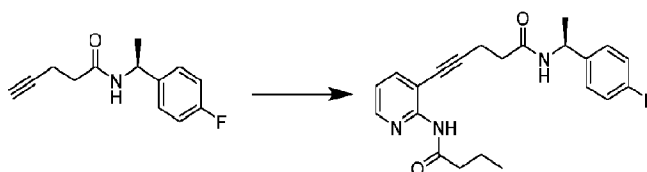
Síntesis de [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido pent-4-inoico



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, ácido 4-pentinoico (1,5 g, 15,3 mmol) y (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (1,8 ml, 16,83 mmol) se disolvieron en DCM (50 ml) y luego se trataron con base de Hunig (5,4 ml, 30,6 mmol) y HBTU (11,6 g, 30,6 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación durante la noche a t.a. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y se purificó cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto requerido se eluyó con 40% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,21 g, 96%).

Método LCMS: 1, TR: 3,78 min, MI: 220 [M+1]

Síntesis de ácido 5-(2-butilamino-piridin-3-il)-pent-4-inoico [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida

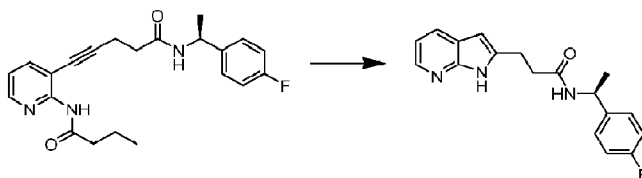


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido pent-4-inoico (2,65 g, 12,1 mmol), N-(3-bromo-piridin-2-il)-butiramida (2,67 g, 11 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (231 mg, 0,33 mmol), CuI (100 mg, 0,55 mmol) y TBAI (4 g, 11 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (25 ml) y se trataron con Et₃N (4,6 ml, 33 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación bajo N₂ a t.a. durante 4 días. El crudo de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto requerido se eluyó con 75% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 67%)

Método LCMS: 1, TR: 3,45 min, MI: 382 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,31 (dd 1H), 7,74 (dd 1H), 7,21–7,15 (m 3H), 6,92 (tt 2H), 6,35 (s 1H), 5,92 (d 1H), 3,59 (t 2H), 3,37 (td 2H), 2,60 (t 2H), 1,87–1,78 (m 2H), 1,57–1,54 (m 1H), 1,43 (d 3H), 1,07 (t 3H).

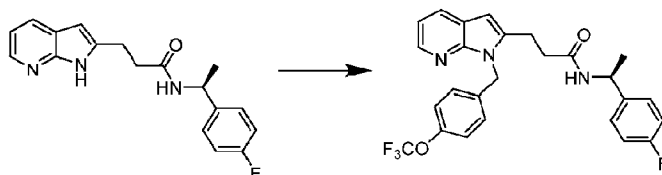
Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-propionamida



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida del ácido 5-(2-butilamino-piridin-3-il)-pent-4-inoico (2,82 g, 7,4 mmol) y K^tOBu (913 mg, 8,14 mmol) se disolvieron en NMP (25 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 24 horas. El crudo de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto requerido se eluyó con EtOAc puro. Las fracciones requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 100%)

Método LCMS: 1, TR: 2,68 min, MI: 312 [M+1]

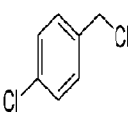
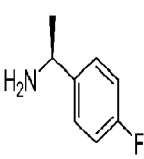
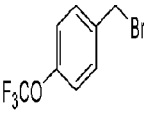
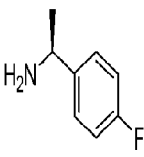
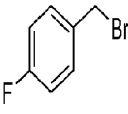
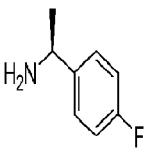
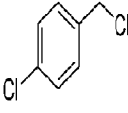
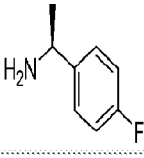
Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 137)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-propionamida (500 mg, 1,60 mmol), bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo (490 mg, 1,92 mmol) y LiOHxH₂O (90 mg, 2,15 mmol) se disolvieron en DMSO (8 ml). Esta mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 3 horas. El crudo de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se filtraron a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto requerido se eluyó con EtOAc puro. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones requeridas se concentraron en el GenevacTM para proporcionar el compuesto del título (208 mg, 27%)

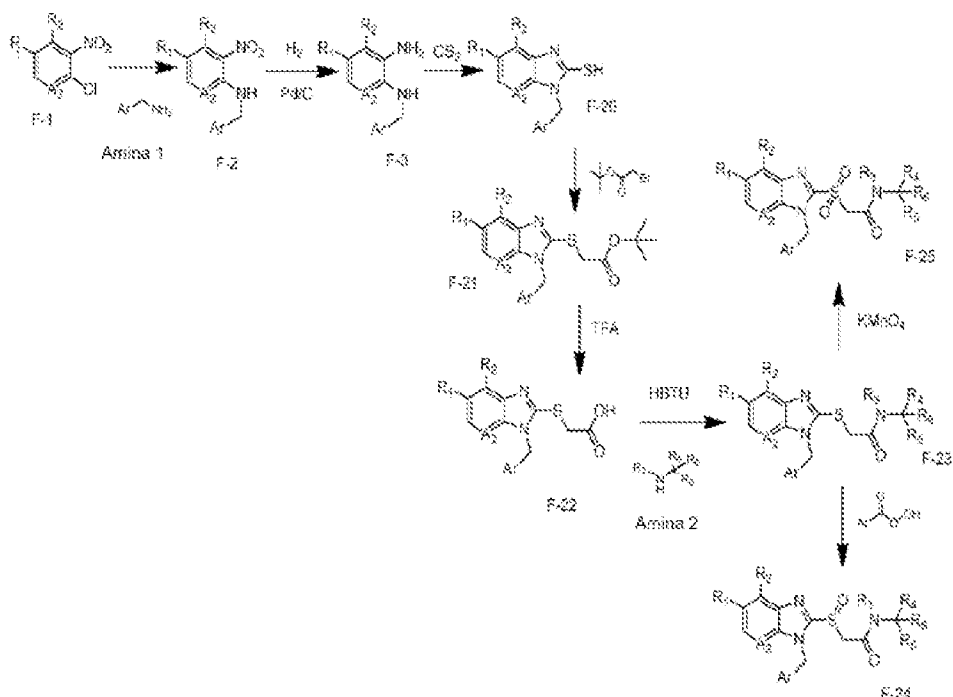
Los siguientes compuestos de Fórmula general F-17 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 004:

Ejemplo	MP	Haluro	Amina	Caracterización
137	F-18a			Método LCMS: 1, TR: 5,26 min, MI: 486 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,28 (dd 1H), 7,83 (dd 1H), 7,15–7,02 (m 7H), 6,92 (tt 2H), 6,22 (s 1H), 5,58–5,47 (m 3H), 5,09–5,02 (m 1H), 3,03–2,99 (m 2H), 2,55–2,39 (m 2H), 1,40 (d 3H)

138	F-18a			Método LCMS: 1, TR: 5,06 min, Ml: 436 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,41 (d 1H), 8,18 (dd 1H), 7,89 (dd 1H), 7,35–7,31 (m 2H), 7,30–7,25 (m 2H), 7,10 – 7,02 (m 5H), 6,28 (s 1H), 5,50 (s 2H), 4,94 – 4,87 (m 1H), 2,89 (t 2H), 2,55 (t 2H), 1,32 (d 3H)
139	F-18b			Método LCMS: 1, TR: 5,48 min, Ml: 504 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,42 (d 1H), 8,16 (dd 1H), 7,82 (dd 1H), 7,29–7,26 (m 4H), 7,13 (dt 2H), 7,07 (tt 2H), 6,30 (s 1H), 5,53 (s 2H), 4,94–4,87 (m 1H), 2,91 (t2H), 2,56 (t 2H), 1,32 (d 3H)
140	F-18a			Método LCMS: 1, TR: 4,81 min, Ml: 420 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,28 (dd 1H), 7,82 (dd 1H), 7,16–7,11 (m 2H), 7,08 (dd 1H), 7,03–6,99 (m 2H), 6,95 – 6,87 (m 4H), 6,21 (s 1H), 5,50 (q 3H), 5,09 – 5,02 (m 1H), 3,03–2,99 (m 2H), 2,51 – 2,37 (m 2H), 1,40 (d 3H)
141	F-18b			Método LCMS: 1, TR: 5,35 min, Ml: 454 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,41 (d 1H), 8,17 (dd 1H), 7,82 (dd 1H), 7,34 (dt 2H), 7,29 – 7,26 (m 2H), 7,10–7,02 (m 4H), 6,29 (s 1H), 5,49 (s 2H), 4,94–4,87 (m 1H), 2,89 (t 2H), 2,54 (t 2H), 1,32 (d 3H)

Síntesis general de:

- 5 2-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-visulfanil)-acetamida de Fórmula general F-23, 2-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil)-acetamida de Fórmula general F-24 2-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil)-acetamida de Fórmula general F-25 (Esquema 005)



Esquema 005

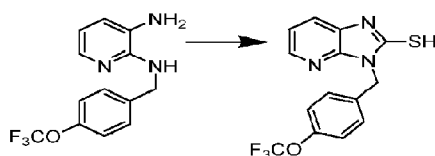
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-3 se trató con CS₂ para dar los compuestos intermedios de tior de Fórmula general F-20. El tratamiento de los compuestos intermedios con bromoacetato de *tert*-butilo y K₂CO₃ proporcionó el éster de Fórmula general F-21, que se hidrolizó con TFA al ácido carboxílico correspondiente de Fórmula general F-22. El ácido obtenido se trató con HBTU y la amina 2 requerida a t.a. para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-23. El tratamiento del compuesto final de Fórmula general F-23 con un peróxido proporcionó los compuestos finales de Fórmula general F-24. El tratamiento del compuesto final de Fórmula general F-23 con KMnO₄ proporcionó los compuestos finales de Fórmula general F-25.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 005) es ilustrada por la preparación de los Ejemplos 145, 148, 149 y 150 descrito a continuación.

Síntesis de 3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-tiol

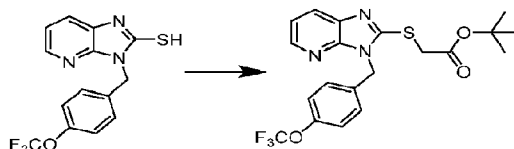


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, N'-2'-(4-trifluorometoxi-bencil)-piridina-2,3-diamina (200 mg, 0,92 mmol) se disolvió en EtOH y se añadió CS₂ (160 µl, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y después de unas horas, un sólido precipitó de la solución. Este sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 63%).

Método LCMS: 1, TR: 4,06 min, MI: 260 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (DMSO) 13,13 (bs 1H), 8,20 (dd 1H), 7,58 (dd 1H), 7,48 – 7,44 (m 2H), 7,23 (dd 1H), 7,15 (tt 2H), 5,45 (s 2H).

Síntesis de *tert*-butil éster del ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acético

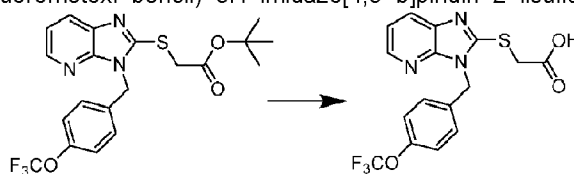


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-tiol (150 mg, 0,58 mmol), bromoacetato de *tert*-butilo (85 µl, 0,58 mmol) y K₂CO₃ (120 mg, 0,87 mmol) se disolvieron en acetona (4 ml) y se sometió a reflujo durante 5 horas. El crudo de reacción se dejó enfriar durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el material crudo se recogió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa diluida de NaOH. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 100%).

Método LCMS: 1, TR: 5,25 min, MI: 374 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,29 (dd 1H), 7,88 (dd 1H), 7,37 – 7,34 (m 2H), 7,18 (dd 1H), 6,99 (tt 2H), 5,40 (s 2H), 4,13 (s 2H), 1,45 (s 9H).

Síntesis de ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acético



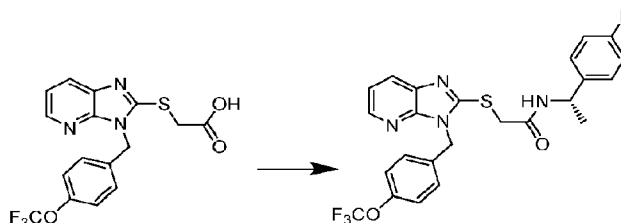
En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, *tert*-butil éster del ácido [3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acético (216 mg, 0,58 mmol) se disolvió en DCM

(4 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se había evaporado durante la noche por lo que se añadió DCM (3 ml). Esta solución se vertió sobre Et₂O (10 ml). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 111%). Se encontró que el compuesto del título contenía impurezas adicionales pero se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Método LCMS: 1, TR: 4,01 min, Ml: 318 [M+1]

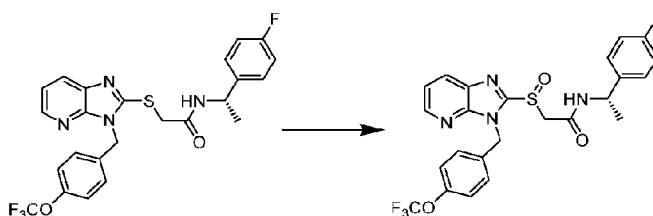
¹H NMR, Método 1: (DMSO) 8,28 (dd 1H), 7,97 (dd 1H), 7,37 – 7,34 (m 2H), 7,27 (dd 1H), 7,18 (tt 2H), 5,41 (s 2H), 4,22 (s 2H).

- 10 Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida (Ej. 145)



- 15 En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, ácido [3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acético (60 mg, 0,189 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (26 µl, 0,19 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (3 ml) y luego se trató con HBTU (79 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (80 µl, 0,57 mmol). Esta mezcla se agitó a t.a. durante 18h. El crudo de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y se concentraron a presión reducida para dar 146 mg de un aceite de naranja, que se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 19%).

- 25 Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-acetamida (Ej. 148 y 149)

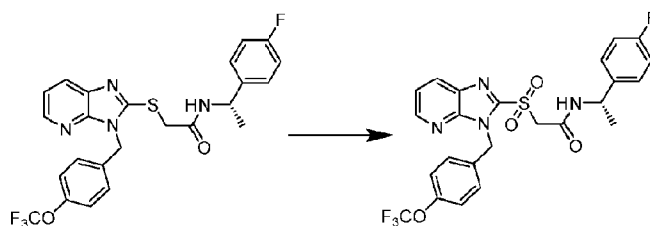


- 30 En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida (230 mg, 0,46 mmol) se disolvió en DCM anhidro (100 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y se lavó con N₂. Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico, 77% en DCM (8 ml) se añadió gota a gota a 0°C y bajo N₂. Esta mezcla se agitó a t.a. durante 6 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con salmuera (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 242 mg de un material crudo que se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título como dos diastereoisómeros separados de los cuales se desconocía la estereoquímica en el sulfóxido. Para el diastereoisómero A (t.r. 4,73 min), se proporcionaron 32 mg (14% de rendimiento). Para el diastereoisómero B (t.r. 4,83 min), se proporcionaron 10,5 mg (5% de rendimiento).

Método LCMS (diastereoisómero A): 1, TR: 4,73 min, Ml: 521 [M+1]

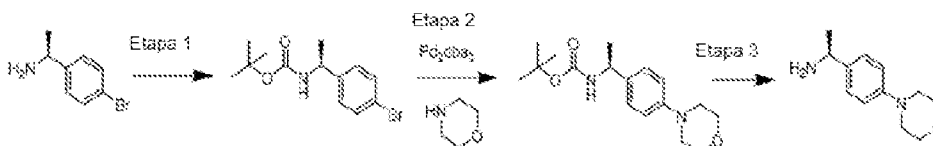
Método LCMS (diastereoisómero B): 1, TR: 4,83 min, Ml: 521 [M+1]

- 45 Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-acetamida (Ej. 150)

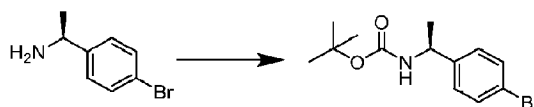


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida (132 mg, 0,26 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y solución acuosa de KMnO_4 0,1 M (3,54 ml, 0,35 mmol) se añadió gota a gota durante 15 min y luego se agitó durante 2,5 horas a t.a. Se añadió sulfito de sodio para decolorar. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El sólido se disolvió en DCM y el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 22%).

La amina 2 usada en la etapa de acoplamiento HBTU para la síntesis del Ej. 147 se realizó de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



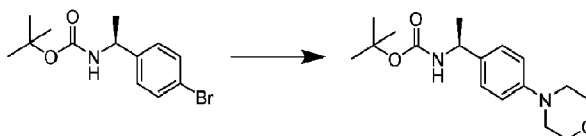
Etapa 1: Síntesis de *tert*-butil éster del ácido [(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, una solución de (S)-1-(4-bromo-fenil)-etilamina (600 mg, 3 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con NEt_3 (460 μl , 3,3 mmol) y di-*tert*-butildicarbonato (680 mg, 3,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 horas. El crudo de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de HCl 1M enfriada en hielo, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó y se evaporó *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (923 mg, 100%).

Método LCMS: 1, TR: 5,21 min, MI: 244/246 [M+1]

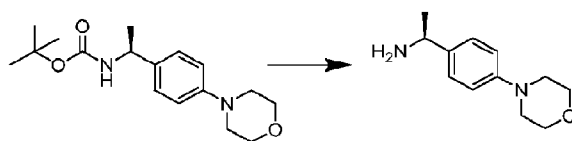
Etapa 2: Síntesis de *tert*-butil éster del ácido [(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-carbámico



En un vial para microondas equipado con agitador magnético, una mezcla de *tert*-butil éster del ácido [(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico (900 mg, 3 mmol), morfolina (800 μl , 9,2 mmol), Pd_2dba_3 (35 mg, 0,06 mmol), X-Phos (86 mg, 0,18 mmol) y Na^tOBu (433 mg, 4,5 mmol) en dioxano (12 ml) se calentó a 90°C en el microondas durante 2 horas. El crudo de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 30% EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (730 mg, 79%).

Método LCMS: 1, TR: 4,27 min, MI: 307 [M+1]

Etapa 3: Síntesis de (S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etilamina



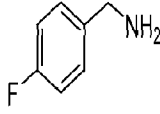
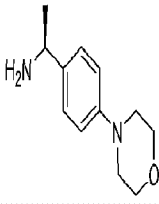
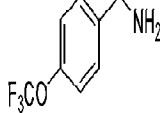
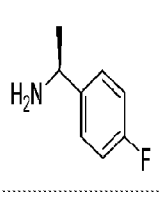
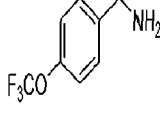
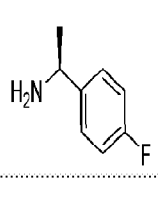
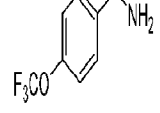
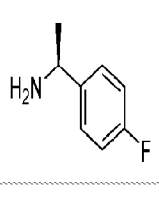
En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, cloruro de acetilo (1,5 ml, 21,1 mmol) se añadió a MeOH (10 ml), mientras se agita en un baño de hielo. La solución de HCl 2 M resultante se añade a un matraz que contiene *tert*-butil éster del ácido [(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-carbámico y la mezcla se agitó durante 2 horas a t.a. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trituró en Et₂O. La suspensión se filtró y el producto sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 83%).

Método LCMS: 1, TR: 1,65 min, MI: 207 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (CD₃OD) 7,77 – 7,73 (m 2H), 7,69 – 7,66 (m 2H), 4,56 (q 1H), 4,10 (t 4H), 3,65 (t 4H), 1,65 (d 3H).

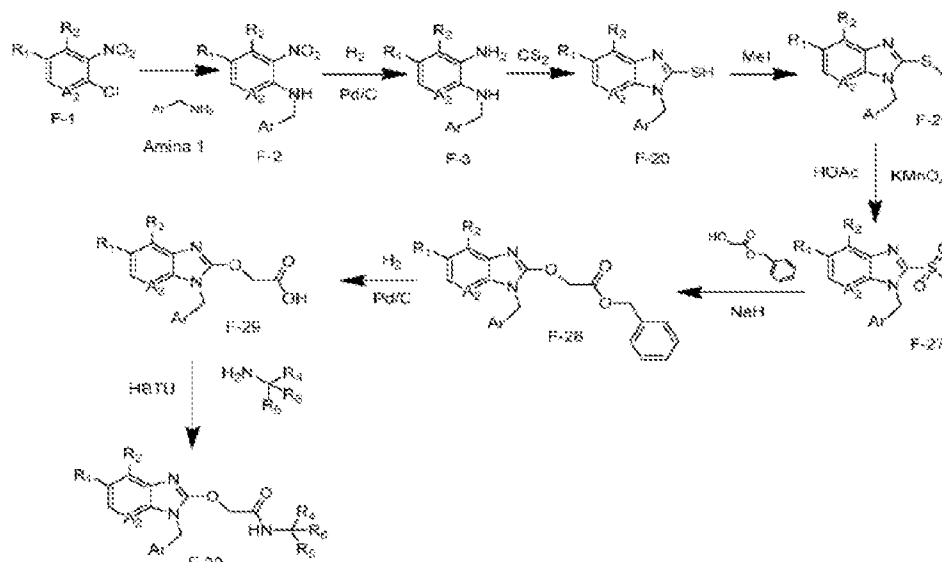
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 005:

Ejemplo	Fórmula general	amina 1	amina 2	Caracterización
142	F-23			Método LCMS: 1, TR: 4,55 min, MI: 503 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,75 (d 1H), 8,27 (d 1H), 7,96 (d 1H), 7,40–7,19 (m 10H), 5,45 (s 2H), 4,90 (t 1H), 4,83 (q 1H), 4,26 (d 1H), 4,20 (d 1H), 3,61–3,51 (m 2H)
143	F-23			Método LCMS: 1, TR: 4,04 min, MI: 437 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,74 (d 1H), 8,34 (dd 1H), 7,80 (dd 1H), 7,36–7,32 (m 2H), 7,24–7,18 (m 6H), 6,99 (tt 2H), 5,41 (d 1H), 5,36 (d 1H), 5,07–5,03 (m 1H), 3,98 (d 1H), 3,88 (d 1H), 3,87 – 3,79 (m 2H), 2,83 (br 1H)
144	F-23			Método LCMS: 1, TR: 5,50 min, MI: 521 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,44 (d 1H), 8,37 (dd 1H), 7,81 (dd 1H), 7,39 (dt 2H), 7,27 (dd 1H), 7,17–7,08 (m 6H), 5,43 (d 1H), 5,44 (d 1H), 5,00 – 4,93 (m 1H), 3,95 (d 1H), 3,88 (d 1H), 1,38 (d 3H)
145	F-23			Método LCMS: 1, TR: 5,26 min, MI: 505 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,42 (d 1H), 8,35 (dd 1H), 7,79 (dd 1H), 7,38 (dt 2H), 7,25 (dd 1H), 7,16–7,10 (m 4H), 6,84 (tt 2H), 5,39 (s 2H), 5,01 – 4,94 (m 1H), 3,93 (d 1H), 3,86 (d 1H), 1,38 (d 3H)
146	F-23			Método LCMS: 1, TR: 4,79 min, MI: 439 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,45 (d 1H), 8,35 (dd 1H), 7,79 (dd 1H), 7,36–7,32 (m 2H), 7,24 (dd 1H), 7,13 – 7,08 (m 2H), 6,99 (tt 2H), 6,83 (tt 2H), 5,37 (s 2H), 5,01 – 4,93 (m 1H), 3,92 (d 1H), 3,85 (d 1H), 1,38 (d 3H)

147	F-23			Método LCMS: 1, TR: 4,38 min, MI: 506 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,33 (dd 1H), 8,28 (d 1H), 7,79 (dd 1H), 7,34–7,31 (m 2H), 7,22 (dd 1H), 7,04 (d 2H), 6,99 (tt 2H), 6,68 (d 2H), 5,36 (s 2H), 4,98 – 4,91 (m 1H), 3,95 (d 1H), 3,85 (d 1H), 3,84 (t 4H), 3,06 (t 4H), 1,36 (d 3H)
148	F-24			Método LCMS: 1, TR: 4,83 min, MI: 521 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,58 (dd 1H), 8,10 (dd 1H), 7,50 (dt 2H), 7,39 (dd 1H), 7,22 – 7,15 (m 4H), 7,00 – 6,94 (m 3H), 5,87 (d 1H), 5,79 (d 1H), 5,04–4,97 (m 1H), 4,30 (d 1H), 4,17 (d 1H), 1,30 (d 3H)
149	F-24			Método LCMS: 1, TR: 4,73 min, MI: 521 [M+1]	–
150	F-25			Método LCMS: 1, TR: 5,15 min, MI: 537 [M+1]	¹ H NMR, Método 1: (CDCl ₃) 8,65 (dd 1H), 8,06 (dd 1H), 7,56 (dt 2H), 7,43 (dd 1H), 7,16 – 7,12 (m 4H), 6,86 (tt 2H), 5,83 (s 2H), 5,05 – 4,98 (m 1H), 4,48 (d 1H), 4,44 (d 1H), 1,43 (d 3H)

Síntesis general de 2-(3-araquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi)-acetamida de Fórmula general F-30 (Esquema 006-A)

5



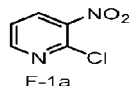
Esquema 006-A

Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-20 se preparó como en el Esquema 005. El compuesto intermedio F-20 se trató con MeI para proporcionar análogo metilado de Fórmula general F-26. La oxidación con KMnO₄ del análogo metilado produjo la sulfona de Fórmula general F-27. La reacción de este compuesto intermedio con el bencil éster del ácido hidroxiaacético y NaH proporcionó el éster de Fórmula general F-28. La hidrogenación de este éster proporcionó el ácido

10

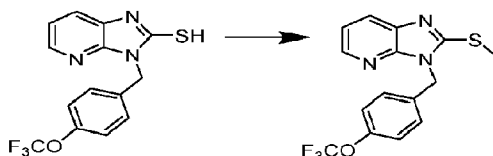
carboxílico de Fórmula general F-29. El ácido obtenido se trató con HBTU y la amina 2 requerida a t.a. para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-30.

F-1 fue específicamente los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 006-A) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida (Ej. 152) descrito a continuación.

Síntesis de 2-metilsulfanil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

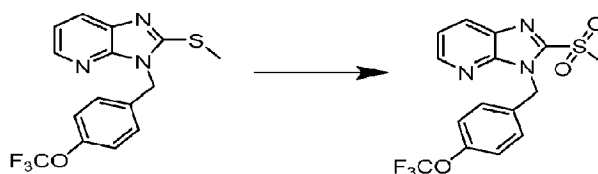


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, 3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-tiol (680 mg, 2,09 mmol) se disolvieron en acetona (30 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y luego se añadieron K₂CO₃ (144 mg, 1,05 mmol) y MeI (65 µl, 1,05 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 1,5 horas. Después de ese tiempo, K₂CO₃ (144 mg, 1,05 mmol) y MeI (65 µl, 1,05 mmol) se añadieron nuevamente y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a t.a. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar 600 mg de material crudo. Este material se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto requerido se eluyó con 45% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (603 mg, 85%).

Método LCMS: 1, TR: 4,89 min, MI: 340 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,28 (dd 1H), 7,93 (dd 1H), 7,38 (d 2H), 7,20 (dd 1H), 7,15 (d 2H), 5,40 (s 2H), 2,79 (s 3H).

Síntesis de 2-metanosulfonil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

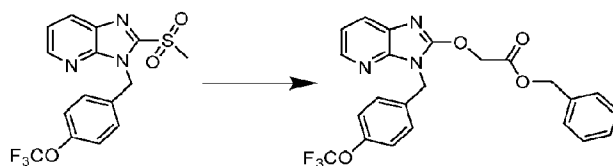


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, 2-metilsulfanil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (571 mg, 1,68 mmol) se disolvió en HOAc (50 ml) y se añadió gota a gota una solución acuosa 0,1 M de KMnO₄ (24 ml, 2,39 mmol) a t.a. durante 15 min y luego se agitó durante 3 horas a t.a. Se añadió sulfito de sodio para decolorar. El crudo de reacción se diluyó con agua (250 ml), se ajustó a pH 8 con Na₂CO₃ (se añadieron 50 ml extra de agua para asegurar que la solución siguiera siendo homogénea) y se extrajo con DCM (4 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 40% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 35%).

Método LCMS: 1, TR: 4,78 min, MI: 372 [M+1]

¹H NMR, Método 1: (DMSO) 8,64 (dd 1H), 8,39 (dd 1H), 7,55 (dd 1H), 7,42 (d 2H), 7,34 (d 2H), 5,87 (s 2H), 3,62 (s 3H).

Síntesis de bencil éster del ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acético

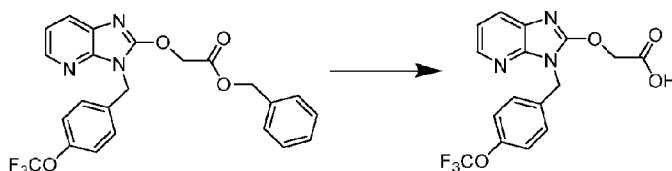


Un matraz de fondo redondo previamente secado equipado con un agitador magnético se cargó con NaH (19 mg, 0,81 mmol) y luego se añadieron gota a gota glicolato de bencilo (230 μ l, 1,62 mmol) en THF anhidro (3 ml). Inmediatamente después de completar la adición, se añadió una solución de 2-metanosulfonyl-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (90 mg, 0,24 mmol) en THF anhidro (3 ml). La reacción se dejó agitando bajo N_2 a t.a. el fin de semana. La reacción se inactivó con agua y un sólido blanco precipitó de la solución. Este sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 69%).

Método LCMS: 1, TR: 5,51 min, MI: 458 [M+1]

^1H NMR, Método 1: (DMSO) 8,17 (dd 1H), 7,84 (dd 1H), 7,43 (d 2H), 7,40 – 7,36 (m 1H), 7,32 (s 4H), 7,27 (d 2H), 7,22 (dd 1H), 5,34 (s 2H), 5,29 (s 2H), 5,22 (s 2H).

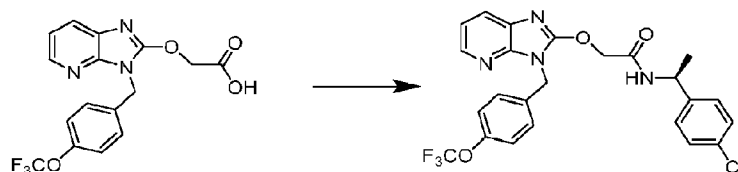
Síntesis de ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acético



A un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y que contenía bencil éster del ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acético (64 mg, 0,14 mmol) y 10% Pd/C (7 mg) se añadió EtOAc (5 ml), mientras se agita bajo N_2 . La mezcla se purgó con más N_2 y un globo doble lleno de H_2 se montó en el matraz. La suspensión se dejó en agitación a t.a. durante 2 horas bajo una atmósfera de H_2 y posteriormente se filtró a través de Celite® con EtOAc. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 100%).

^1H NMR, Método 1: ($CDCl_3$) 8,22 (dd 1H), 7,80 (dd 1H), 7,44 (d 2H), 7,17 – 7,13 (m 3H), 5,34 (s 2H), 5,15 (s 2H).

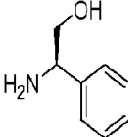
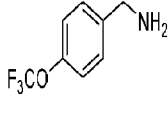
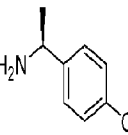
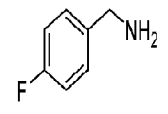
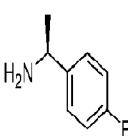
Síntesis de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida (Ej. 152)



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético, ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acético (24 mg, 0,07 mmol), Et_3N (30 μ l, 0,2 mmol) y (S)-1-(4-cloro-fenil)-etilamina (10 μ l, 0,07 mmol) se disolvieron en DMF anhidro (2 ml). La mezcla se enfrió con un baño de hielo, y luego se añadió HBTU (27 mg, 0,07 mmol). Esta mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con (15 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida para dar un material crudo que se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 33%).

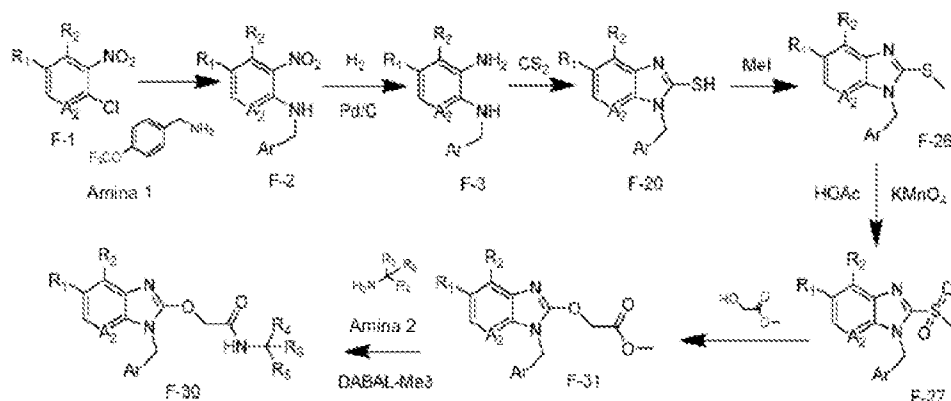
Los siguientes compuestos de Fórmula general F-30 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 006-A:

Ejemplo	amina 1	amina 2	Caracterización
151			Método LCMS: 1, TR: 4,40 min, MI: 487 [M+1] ^1H -NMR, Método 1: (DMSO) 8,58 (d 1H), 8,14 (dd 1H), 7,80 (dd 1H), 7,49 (dt 2H), 7,35 – 7,28 (m 6H), 7,23 (dt 1H), 7,19 (dd 1H), 5,34 (s 2H), 5,11 (d

Ejemplo	amina 1	amina 2	Caracterización
			^1H -NMR, Método 1: (CDCl_3) 8,26 (dd 1H), 5,07 (d 1H), 4,96 – 4,87 (m 2H), 4,04 (m 2H), 3,65 – 3,55 (m 2H)
152			Método LCMS: 1, TR: 5,27 min, MI: 505 [M+1] ^1H -NMR, Método 1: (CDCl_3) 8,26 (dd 1H), 7,80 (dd 1H), 7,31 (d 2H), 7,25 – 7,18 (m 3H), 7,12 – 7,09 (m 4H), 6,21 (d 1H), 5,33 (s 2H), 5,14 – 5,06 (m 1H), 5,03 (d 2H), 1,36 (d 3H)
153			Método LCMS: 1, TR: 4,57 min, MI: 423 [M+1] ^1H -NMR, Método 1: (CDCl_3) 8,26 (dd 1H), 7,80 (dd 1H), 7,26 – 7,18 (m 3H), 7,14 – 7,10 (m 2H), 6,97 – 6,89 (m 4H), 6,10 (d 1H), 5,30 (s 2H), 5,16 – 5,08 (m 1H), 5,03 (d 2H), 1,36 (d 3H)

Los compuestos antes mencionados en el Esquema 006-A podrían haberse obtenido alternativamente a través de la siguiente ruta sintética(Esquema 006-B):

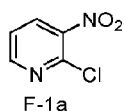
5



Esquema 006-B

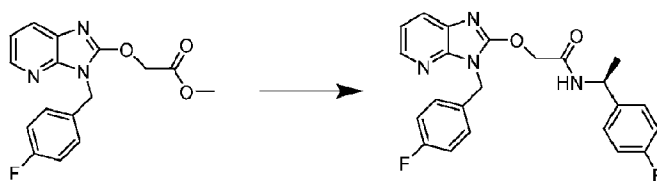
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-20 se preparó como en el Esquema 005. Los compuestos intermedios F-26 y F-27 se prepararon como en el Esquema 006-A. El compuesto intermedio F-31 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-28 en el Esquema 006-A, usando metil éster del ácido hidroxi-acético como el éster. El compuesto intermedio F-31 se trató con DABAL-Me₃ y la amina 2 requerida a reflujo para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-30.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



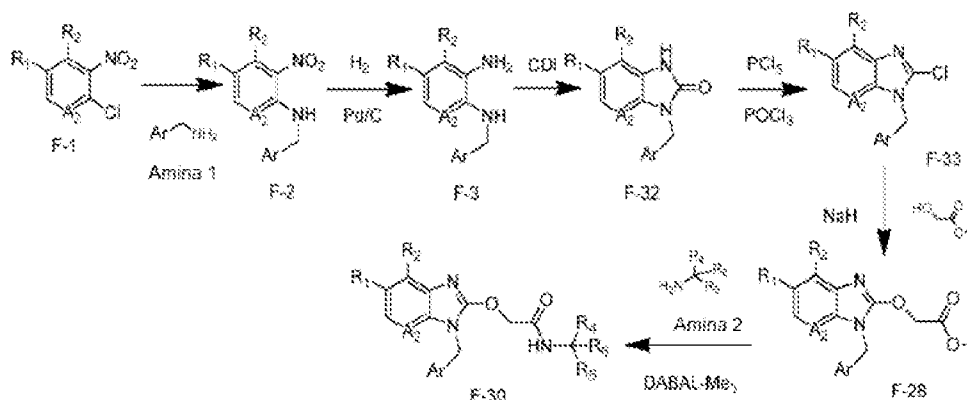
La síntesis anterior (Esquema 006-B) es ilustrada por la preparación de 2-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida (Ej. 153) descrito a continuación.

Síntesis de 2-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida (Ej. 153)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, con una suspensión agitada de DABAL-Me₃ (26 mg, 0,1 mmol) en THF anhidro (1 ml) bajo una atmósfera de N₂, se añadió (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina (13 µl, 0,1 mmol). La solución se agitó y se calentó a 40 °C durante 1 hora. Una solución de [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-metil éster del ácido acético (22 mg, 0,07 mmol) en THF anhidro (0,75 ml) se añadió y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a t.a. y se inactivó cuidadosamente con solución acuosa de HCl 2 M (1,5 ml) y se agitó a t.a. durante 30 minutos. La solución se transfirió a un matraz más grande y el agua se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía de columna. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1 mg, 3%).

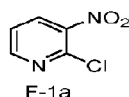
Los compuestos antes mencionados en el Esquema 006-A podrían haberse obtenido alternativamente a través de la siguiente ruta sintética (Esquema 006-C):



Esquema 006-C

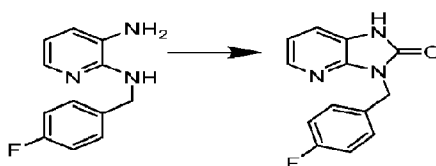
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-3 se trató con CDI para dar los compuestos intermedios oxo de Fórmula general F-32. Este compuesto intermedio se trató con POCl₃ y PCl₅ para proporcionar los análogos clorados de Fórmula general F-33. La reacción de este compuesto intermedio con metil éster del ácido hidroxiaacético y NaH proporcionó el éster de Fórmula general F-28. Los compuestos finales de Fórmula general F-30 se prepararon a partir de los compuestos intermedios F-28 como en el Esquema 006-B.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 006-C) es ilustrada por la preparación de metil éster del ácido [3-(4-fluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acético descrito a continuación.

Síntesis de 3-(4-fluorobencil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



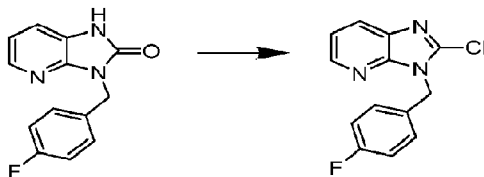
En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, N'-2'-(4-fluorobencil)-piridina-2,3-diamina (600 mg, 2,76 mmol) y CDI (896 mg, 5,52 mmol) se disolvieron en THF anhidro (70 ml). Esta mezcla se dejó

en agitación a t.a. durante 24 horas. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó en EtOAc (50 ml), y luego se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro tratado con silicona y se concentró a presión reducida para dar 800 mg de producto crudo. Esto se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 30 a 70% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (458 mg, 68%).

Método LCMS: 1, TR: 3,48 min, Ml: 244 [M+1]

¹H-NMR, Método 1: (CDCl₃) 9,91 (br 1H), 8,08 (dd 1H), 7,50 – 7,47 (m 2H), 7,31 (dd 1H), 7,02–6,97 (m 3H), 5,15 (s 2H).

Síntesis de 2-cloro-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

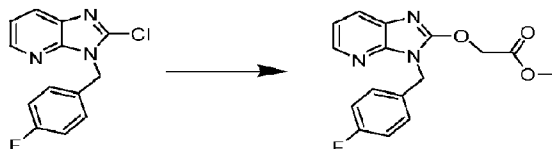


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 3-(4-fluoro-bencil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (458 mg, 1,88 mmol) se disolvió en POCl₃ (6 ml) y se calentó a reflujo a 110 °C. Se añadió PCl₅ (392 mg, 1,88 mmol) a la suspensión de reflujo y la mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. El crudo de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó añadiendo gradualmente la solución con EtOAc (250 ml), las fases orgánicas se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona y se concentraron a presión reducida para dar 400 mg de producto crudo. Este material se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 20% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (184 mg, 38%).

Método LCMS: 1, TR: 4,37 min, Ml: 262 [M+1]

¹H-NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,41 (dd 1H), 7,98 (dd 1H), 7,38 – 7,35 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,00 (tt 2H), 5,48 (s 2H).

Síntesis de metil éster del ácido [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]il ácido

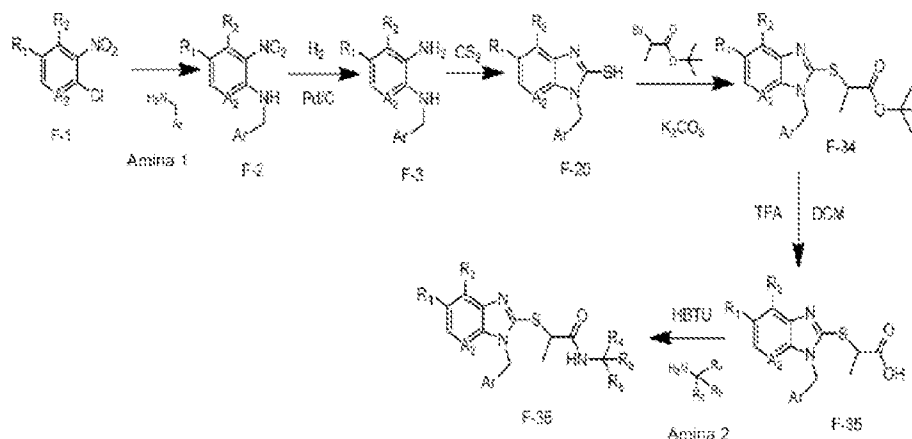


En un matraz de fondo redondo, equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, glicolato de metilo (90 µl, 1 mmol) se disolvió en DMF (4 ml) y se dejó en agitación a t.a. bajo N₂. NaH 60% en aceite (50 mg, 1,25 mmol) se añadió luego y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1h bajo N₂. 2-Cloro-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (131 mg, 0,5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y luego se dividió entre agua y DCM. Las fases orgánicas se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 70% EtOAc. Las fracciones de producto requeridas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 26%).

Método LCMS: 1, TR: 4,19 min, Ml: 316 [M+1]

¹H-NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,20 (dd 1H), 7,74 (dd 1H), 7,44 – 7,40 (m 2H), 7,12 (dd 1H), 6,98 (tt 2H), 5,30 (s 2H), 5,12 (s 2H), 3,79 (s 3H).

Síntesis general de 2-(3-aralkilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)sulfanil)-propionamida de Fórmula general F-35 (Esquema 007)



Esquema 007

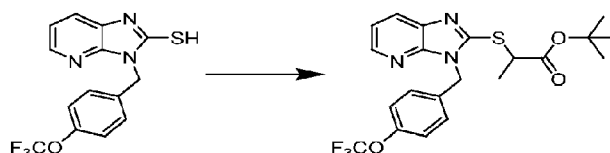
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-20 se preparó como en el Esquema 005. El tratamiento de los compuestos intermedios F-20 con 2-bromopropionato de *tert*-butilo proporcionó el éster de Fórmula general F-34. La hidrólisis de este éster con TFA produjo el ácido carboxílico de Fórmula general F-35. Reacción de este ácido con la amina 2 requerida y HBTU proporcionó los compuestos finales de Fórmula general F-36.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 007) es ilustrada por la preparación de N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propionamida (Ej. 154) descrito a continuación.

Síntesis de *tert*-butil éster del ácido 2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propiónico

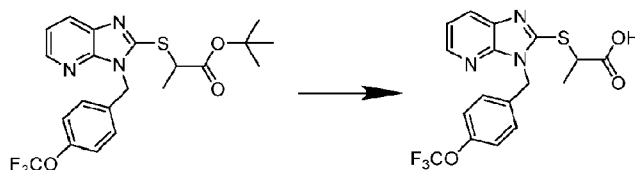


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-ol (150 mg, 0,46 mmol) y 2-bromopropionato de *tert*-butilo (77 μ l, 0,46 mmol) se sometieron a reflujo durante 2h en acetona (5 ml) en presencia de K_2CO_3 (96 mg, 0,69 mmol). El calor se apagó y la mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH 2M (20 ml) y posteriormente se secó y evaporó a presión reducida para proporcionar 224 mg de producto crudo. Esto se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 30% EtOAc. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (192 mg, 91%).

Método LCMS: 1, TR: 6,00 min, MI: 454 [M+1]

^1H -NMR, Método 1: ($CDCl_3$) 8,30 (dd 1H), 7,90 (dd 1H), 7,39 (dt 2H), 7,20 (dd 1H), 7,15 (d 2H), 5,46 (d 1H), 5,39 (d 1H), 4,70 (q 1H), 1,67 (d 3H), 1,41 (s 9H).

Síntesis de ácido 2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propiónico

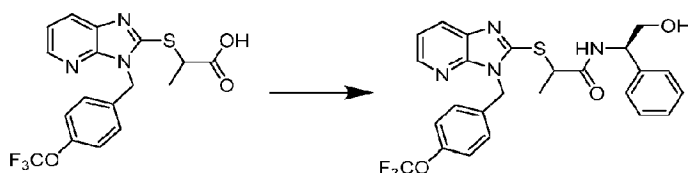


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, *tert*-butil éster del ácido 2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propiónico (97 mg, 0,21 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 100%).

Método LCMS: 1, TR: 4,93 min, MI: 398 [M+1]

¹H-NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,50 (dd 1H), 8,07 (dd 1H), 7,42 (dd 1H), 7,39 (dt 2H), 7,20 (d 2H), 5,58 (d 1H), 5,45 (d 1H), 4,47 (q 1H), 1,70 (d 3H).

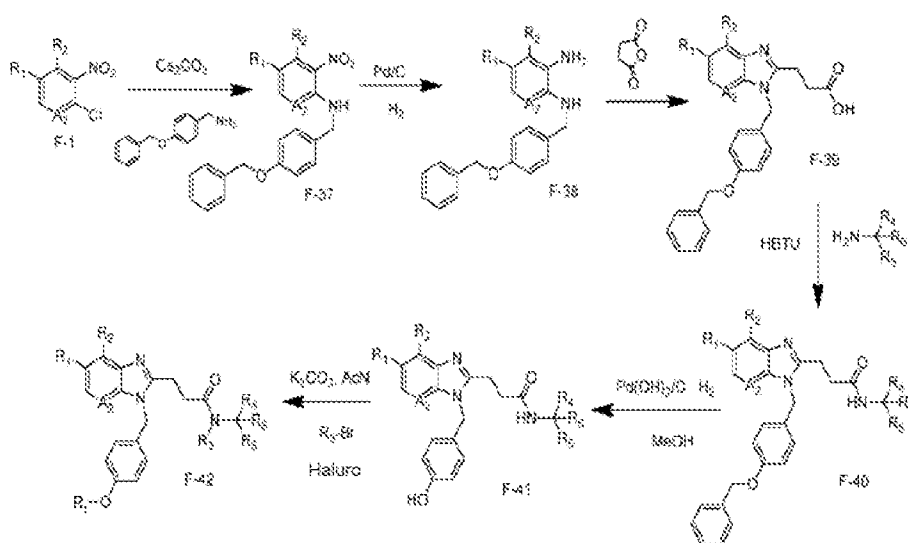
Síntesis de N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propionamida (Ej. 154)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, una solución de ácido 2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propiónico (97 mg, 0,24 mmol) y (R)-2-amino-2-fenil-etanol (37 µl, 0,27 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se trataron con HBTU (102 mg, 0,27 mmol) y NEt₃ (34 µl, 0,47 mmol) y se agitaron a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se filtró luego a través de un papel de filtro tratado con sílicona y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 45%).

Método LCMS: 1, TR: 4,74 y 4,87 min, MI: 517 [M+1], 2 diastereoisómeros.

Síntesis general de 3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida de Fórmula general F-41 y 3-[3-(4-alcóxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida de Fórmula general F-42 (Esquema 008)

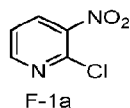


Esquema 008

El compuesto intermedio F-37 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-2 en el Esquema 001, usando 4-benciloxi-bencilamina como la amina. El compuesto intermedio F-38 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-3 en el Esquema 001. Los

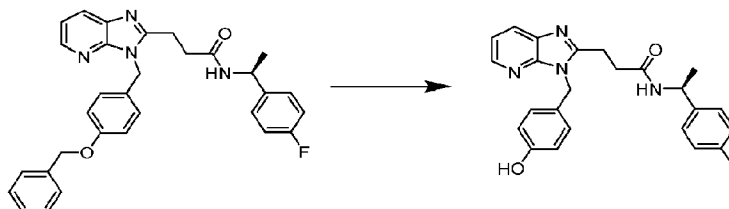
compuestos intermedios F-39 y F-40 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que para los compuestos intermedios F-6 y F-5 en el Esquema 002-A. La hidrogenación de los compuestos intermedios F-40 sobre Pd(OH)₂/C proporcionó 3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida de Fórmula general F-41. El tratamiento de este compuesto intermedio con K₂CO₃ y el haluro requerido proporcionó los compuestos finales de Fórmula general F-42.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



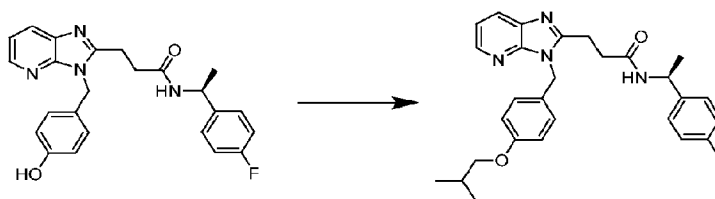
La síntesis anterior (Esquema 008) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-isobutoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 156) descrito a continuación.

Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 155)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, 3-[3-(4-benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida (410 mg, 0,81 mmol) y 20% Pd(OH)₂/C (50 mg) se purgaron con N₂ y luego se trataron con MeOH (20 ml). La suspensión se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 24 horas a t.a. La suspensión se filtró a través de Celite® con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (340 mg, 100% de rendimiento). De este material, 90 mg se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se concentraron en el Genevac™ hasta el compuesto del título (38mg).

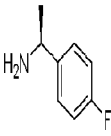
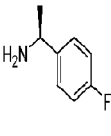
Síntesis de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-isobutoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 156)



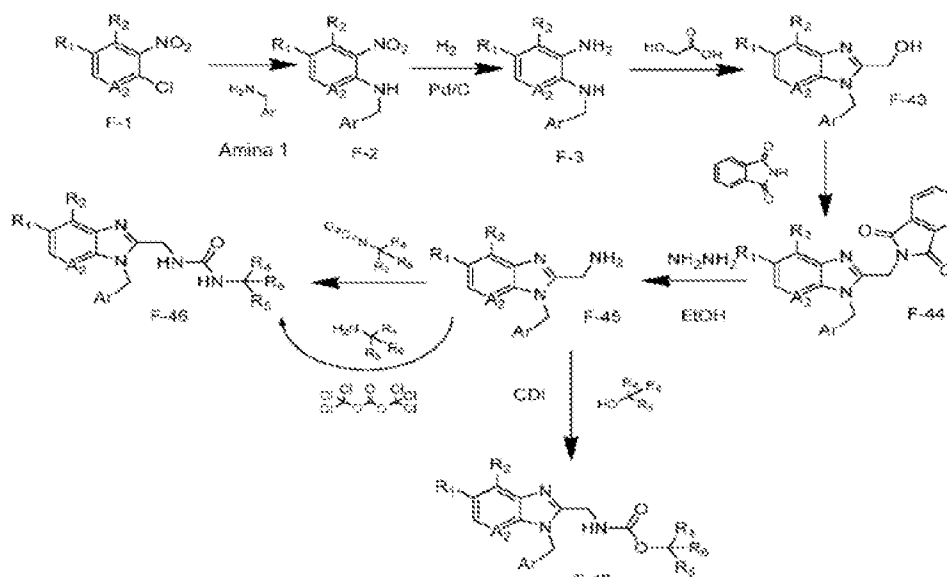
En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, una mezcla de N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (65 mg, 0,15 mmol) y K₂CO₃ (26 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se trataron con bromuro de isobutilo (18 µl, 0,17 mmol) y se calentaron a 90 °C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción se trató con bromuro de isobutilo adicional y K₂CO₃ y se calentó durante unas 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 23%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 008:

Ejemplo	Fórmula general	Haluro	Amina	Caracterización
155	F-41	Ninguna		Método LCMS: 1, 3,40 ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 9,43 (bs 1H), 8,43 (d 1H), 8,35 (dd 1H), 8,02 (dd 1H), 7,32 – 7,28 (m 3H), 7,08 – 7,03 (m 4H), 6,68 (dt 2H), 5,38 (s 2H), 4,92 –

Ejemplo	Fórmula general	Haluro	Amina	Caracterización
				min, MI: 419 [M+1] 4,85 (m 1H), 3,14 – 3,01 (m 2H), 2,79 – 2,66 (m 2H), 1,31 (d 3H)
156	F-42			Método LCMS: 1, TR: 4,89 min, MI: 475 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,43 (d 1H), 8,32 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,32 – 7,25 (m 3H), 7,14 (d 2H), 7,05 (tt 2H), 6,86 (dt 2H), 5,41 (s 2H), 4,93 – 4,86 (m 1H), 3,68 (d 2H), 3,11 – 2,98 (m 2H), 2,79 – 2,66 (m 2H), 2,01 – 1,91 (m 1H), 1,32 (d 3H), 0,94 (d 6H)

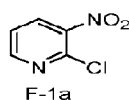
Síntesis general de (3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-urea de Fórmula general F-46 y (3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)-carbamato de Fórmula general F-47 (Esquema 009)



Esquema 009

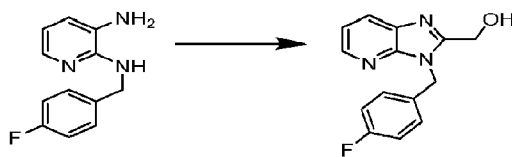
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-3 se hizo reaccionar con ácido glicólico para dar el alcohol de Fórmula general F-43, que se sometió a una reacción de Mitsunobu con ftalimida para producir la imida de Fórmula general F-44. La escisión de la imida con hidrato de hidrazina en etanol proporcionó la amina primaria de Fórmula general F-45. La reacción de este compuesto intermedio con el isocianato requerido o con una mezcla de trifósgeno y la amina requerida proporcionó las ureas de Fórmula general F-46. Finalmente, la reacción de la misma amina (F-45) con el alcohol requerido y CDI proporcionó los carbamatos de Fórmula general F-47.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 009) es ilustrada por la preparación del Ejemplo 161 y Ejemplo 162 descrito a continuación.

Síntesis de [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metanol

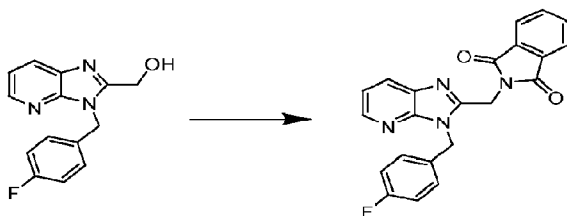


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, una mezcla de N'2'-(4-fluorobencil)-piridina-2,3-diamina (2,56 g, 11,82 mmol) y ácido glicólico (2,25 g, 29,55 mmol) se calentó a 150 °C durante 24 horas. El crudo de reacción se enfrió y luego se trató con solución acuosa de HCl 2M (20 ml). Esta mezcla se sonicó para romper el aceite espeso y luego se agitó durante unas 3h adicionales. Se añadió amoníaco acuoso (15 ml) seguido de MeOH para dar una solución negra que se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de MeOH y DCM, el producto se eluyó con 1 a 4% de MeOH. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,38 g, 78%).

Método LCMS: 1, TR: 2,90 min, MI: 258 [M+1]

¹H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,35 (dd 1H), 8,06 (dd 1H), 7,36 – 7,32 (m 2H), 7,29 (dd 1H), 7,14 (tt 2H), 5,80 (t 1H), 5,57 (s 2H), 4,72 (d 2H).

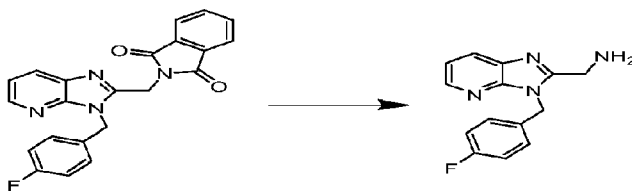
Síntesis de 2-[3-(4-fluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-isoindol-1,3-diona



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, [3-(4-fluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metanol (2,38 g, 9,25 mmol), ftalimida (1,76 g, 12 mmol) y PPh₃ (3,2 g, 12,2 mmol) se disolvieron en THF (100 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C con agitación bajo N₂. DIAD (2,4 ml, 12,2 mmol) se añadió gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la t.a. lentamente y luego se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y el sólido blanco obtenido se lavó con Et₂O. El filtrado se evaporó, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó y se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc y ciclohexano, el producto se eluyó con 30 a 100% EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, 60%).

Método LCMS: 1, TR: 4,22 min, MI: 231 [M+1]

Síntesis de 1-[3-(4-fluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-metilamina

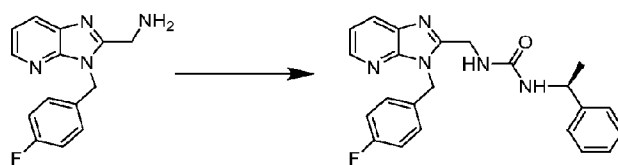


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 2-[3-(4-fluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-isoindol-1,3-diona (2,15 g, 5,56 mmol) en EtOH (80 ml) se trató con hidrato de hidrazina (1,35 ml, 27,8 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión espesa se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El sólido blanco obtenido se lavó con EtOH frío. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de MeOH y DCM, el producto se eluyó con 5 – 10% MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,37 g, 97%).

Método LCMS: 1, TR: 2,05 min, MI: 257 [M+1]

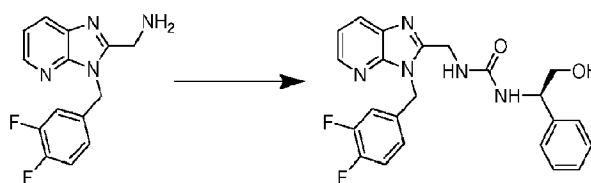
¹H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,32 (dd 1H), 8,03 (dd 1H), 7,32 – 7,26 (m 3H), 7,15 (tt 2H), 5,56 (s 2H), 3,94 (s 2H).

Síntesis de 1-[3-(4-fluorobencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-((S)-1-fenil-etil)-urea (Ej. 161)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, una solución de [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metilamina (50 mg, 0,19 mmol) en DCM (4 ml) se trató con NEt_3 (200 μl , 1,47 mmol) y ((S)-1-isocianato-etil)-benceno (31 μl , 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron en el GenevacTM para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 69%).

Síntesis de 1-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-urea (Ej. 162)



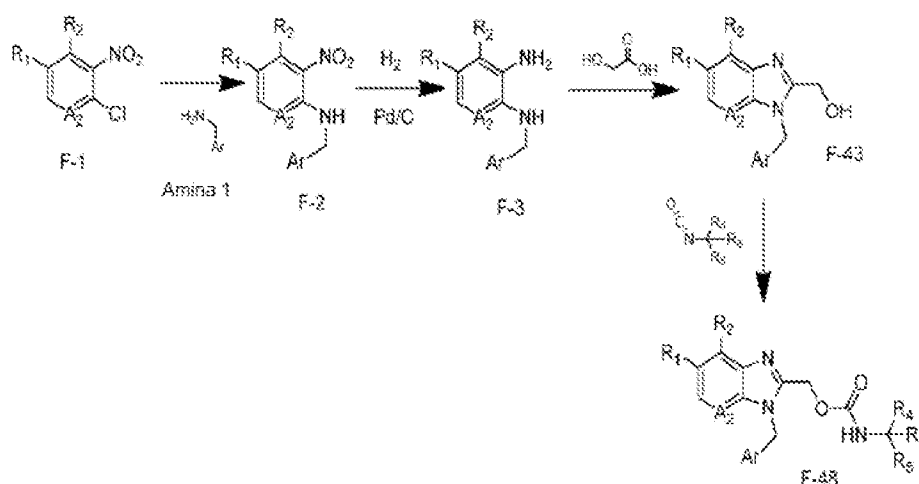
En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, a una solución de trifosgeno (56 mg, 0,189 mmol) en DCM seco (1 ml) a 0 °C se añadió [3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metilamina (140 mg, 0,51 mmol) en DCM seco (1 ml) gota a gota (dio una solución rosa brillante). NEt_3 (141 μl , 1,02 mmol) en DCM (1 ml) se añadió inmediatamente (la mezcla de reacción se volvió amarilla) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. (R)-2-amino-2-fenil-etanol (105 mg, 0,77 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y se trituró en EtOAc (15 ml). Se filtró un precipitado blanco y el filtrado se concentró a presión reducida. El filtrado se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa, usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se concentraron en el GenevacTM para dar el compuesto del título (10 mg, 5%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 009:

Ejemplo	Fórmula general	amina 1	amina 2	Caracterización
157	F-46			Método LCMS: 1, TR: 4,26 min, MI: 438 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,37 – 7,33 (m 2H), 7,31 – 7,25 (m 5H), 7,12 (tt 2H), 6,73 (d 1H), 6,51 (t 1H), 5,50 (s 2H), 4,75 – 4,68 (m 1H), 4,53 – 4,42 (m 2H), 1,29 (d 3H)
158	F-46			Método LCMS: 1, TR: 4,47 min, MI: 500 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (dd 1H), 8,06 (dd 1H), 7,48 (dt 2H), 7,39 – 7,28 (m 3H), 7,23 (dt 2H), 7,04 – 7,01 (m 1H), 6,71 (d 1H), 6,52 (t 1H), 5,50 (s 2H), 4,72 – 4,65 (m 1H), 4,56 – 4,44 (m 2H), 1,28 (d 3H)
159	F-46			Método LCMS: 1, TR: 3,86 min, MI: 434 [M+1] ¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,31 – 7,26 (m 3H), 7,20 (dt 2H), 7,13 (tt 2H), 6,86 (dt 2H), 6,59 (d 1H), 6,48 (t 1H), 5,51 (s 2H), 4,72–4,65 (m 1H), 4,54 – 4,44 (m 2H), 3,72 (s 3H), 1,28 (d 3H)

160	F-46			Método LCMS: 1, TR: 3,99 min, MI: 422 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,33 – 7,26 (m 5H), 7,15 – 7,10 (m 4H), 6,69 (d 1H), 6,50 (t 1H), 5,51 (s 2H), 4,77 – 4,70 (m 1H), 4,54 – 4,43 (m 2H), 1,30 (d 3H)
161	F-46			Método LCMS: 1, TR: 3,90 min, MI: 404 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,32 – 7,26 (m 7H), 7,23 – 7,19 (m 1H), 7,13 (tt 2H), 6,68 (d 1H), 6,51 (t 1H), 5,51 (s 2H), 4,77 – 4,70 (m 1H), 4,55 – 4,44 (m 2H), 1,31 (d 3H)
162	F-46			Método LCMS: 1, TR: 3,50 min, MI: 437 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,37 – 7,19 (m 8H), 7,05 – 7,02 (m 1H), 6,76 – 6,71 (m 2H), 5,51 (s 2H), 4,87 (t 1H), 4,69 – 4,64 (m 1H), 4,56 – 4,46 (m 2H), 3,58 – 3,49 (m 2H)
163	F-46			Método LCMS: 1, TR: 3,63 min, MI: 506 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33 (dd 1H), 8,05 (dd 1H), 7,38 – 7,28 (m 3H), 7,13 (d 2H), 7,04 – 7,01 (m 1H), 6,87 (d 2H), 6,52 (d 1H), 6,47 (t 1H), 5,51 (s 2H), 4,68 – 4,61 (m 1H), 4,56 – 4,45 (m 2H), 3,73 (t 4H), 3,05 (t 4H), 1,26 (d 3H)
164	F-47			Método LCMS: 1, TR: 4,35 min, MI: 423 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,35 (dd 1H), 8,06 (dd 1H), 7,92 (t 1H), 7,41 – 7,37 (m 2H), 7,31 (dd 1H), 7,27 – 7,11 (m 6H), 5,66 (q 1H), 5,51 (s 2H), 4,54 – 4,43 (m 2H), 1,42 (d 3H)
165	F-46			Método LCMS: 1, TR: 3,91 min, MI: 434 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (dd 1H), 8,04 (dd 1H), 7,31 – 7,26 (m 3H), 7,22 (t 1H), 7,13 (tt 2H), 6,86 – 6,85 (m 2H), 6,79 – 6,76 (m 1H), 6,68 (d 1H), 6,50 (t 1H), 5,51 (s 2H), 4,74 – 4,67 (m 1H), 4,54 – 4,44 (m 2H), 3,73 (s 3H), 1,29 (d 3H)

Síntesis general de 3-*aralkil*-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil éster del ácido *alquil*-carbámico de Fórmula general F-48 (Esquema 010)

**Esquema 010**

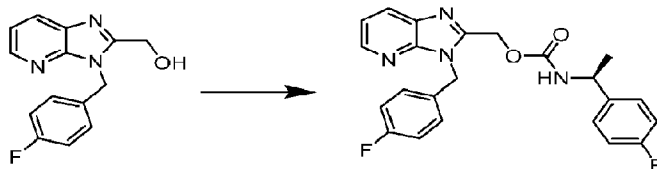
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-43 se preparó como en el Esquema 009. El alcohol de Fórmula general F-43 se hizo reaccionar con el isocianato requerido para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-48.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 010) es ilustrada por la preparación de 3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil éster del ácido [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-carbámico (Ej. 166) descrito a continuación.

Síntesis de 3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil éster del ácido [(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-carbámico (Ej. 166)

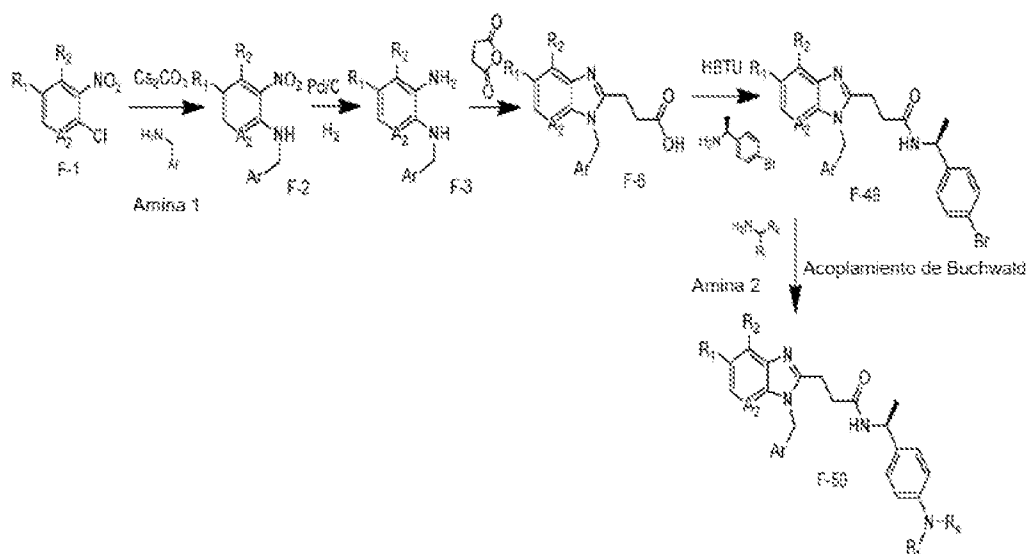


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 1-fluoro-4-((S)-1-isocianato-etil)-benceno (225 mg, 1,36 mmol) se añadió a una solución de [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-metanol (70 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml) con enfriamiento por hielo. Después de 1,5 horas de agitación a 0 °C, el baño de hielo se retiró y la reacción cruda se calentó a 40 °C durante la noche. El crudo de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con agua (10 ml), se filtró a través de un papel de filtro tratado con silicona y se concentró a presión reducida para producir 174 mg de producto crudo. Este material se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6 y se concentró en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4%).

Método LCMS: 1, TR: 4,55 min, MI: 423 [M+1]

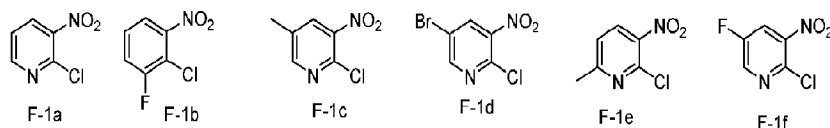
¹H-NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,44 (dd 1H), 8,08 (dd 1H), 7,29 (dd 1H), 7,24 – 7,21 (m 2H), 7,17 – 7,11 (m 2H), 7,03 – 6,92 (m 4H), 5,54 (s 2H), 5,32 (d 1H), 5,22 (d 1H), 4,91 (bs 1H), 4,80 – 4,73 (m 1H), 1,43 (d 3H).

Síntesis general de N-(4-amino-bencil)-3-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida F-50 (Esquema 011)

**Esquema 011**

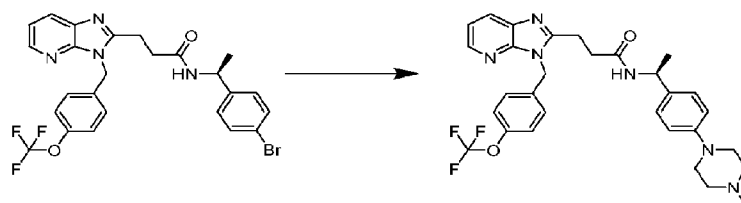
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-49 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando (S)-1-(4-bromo-fenil)-etilamina como la amina requerida. Los compuestos de Fórmula general F-49 se sometieron a un acoplamiento de Buchwald con la amina 2 requerida para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-50.

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 011) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 167) descrito a continuación.

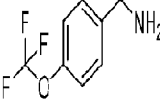
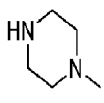
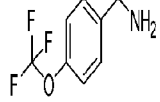
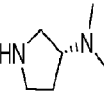
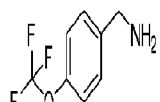
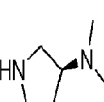
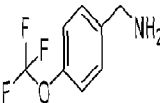
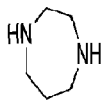
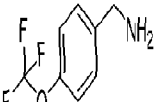
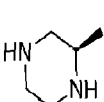
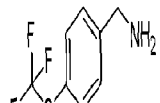
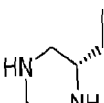
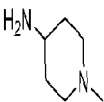
Síntesis de N-[(S)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 167)

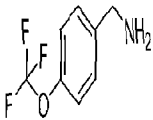
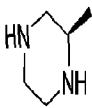
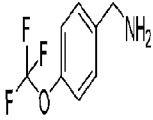
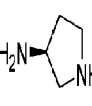
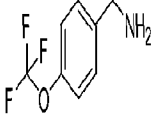
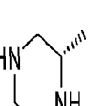
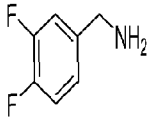
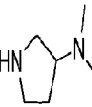
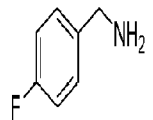
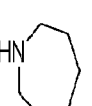
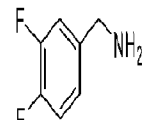
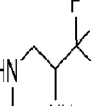
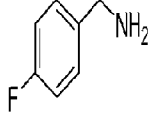
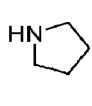
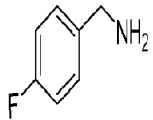
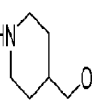


En un vial para microondas, N-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (218 mg, 0,39 mmol), 1-metilpiperazina (0,16 ml, 1,593 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 mg, 0,02 mmol), X-Phos (19 mg, 0,04 mmol) y Na^tOBu (61 mg, 0,64 mmol) se disolvieron en 4 ml de dioxano y se calentaron en el microondas a 140 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ y el material obtenido se pasó a través de un cartucho SCX. El producto requerido se eluyó con amoníaco en solución de MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 32%).

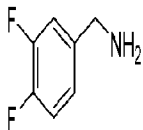
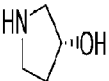
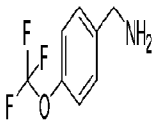
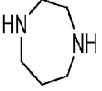
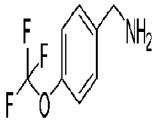
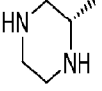
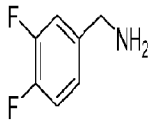
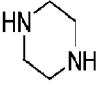
Los siguientes compuestos de Fórmula general F-50 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 011:

Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización
---------	----	---------	---------	-----------------

167	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,69 min, MI: 567 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,28 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,30 (s 4H), 7,27 (dd 1H), 7,08 (d 2H), 6,77 (d 2H), 5,53 (s 2H), 4,84 – 4,77 (m 1H), 3,11 – 2,98 (m 6H), 2,79 – 2,66 (m 2H), 2,45 (t 4H), 2,22 (s 3H), 1,28 (d 3H)
168	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,78 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 8,25 (d 1H), 8,02 (dd 1H), 7,30 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,03 (d 2H), 6,37 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,82 – 4,75 (m 1H), 3,28 (td 2H), 3,20 – 3,14 (m 1H), 3,05 (td 2H), 2,98 (t 1H), 2,83 – 2,76 (m 1H), 2,76 – 2,65 (m 2H), 2,22 (s 6H), 2,18 – 2,10 (m 1H), 1,83–1,74 (m 1H), 1,27 (d 3H)
169	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,78 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 8,25 (d 1H), 8,02 (dd 1H), 7,30 (bs 4H), 7,28 (dd 1H), 7,03 (d 2H), 6,37 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,82 – 4,75 (m 1H), 3,36 (td 1H), 3,28 (td 1H), 3,20 – 3,13 (m 1H), 3,05 (td 2H), 2,97 (t 1H), 2,82 – 2,75 (m 1H), 2,75 – 2,66 (m 2H), 2,21 (s 6H), 2,17–2,10 (m 1H), 1,83–1,73 (m 1H), 1,28 (d 3H)
170	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,77 min, MI: 567 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 8,24 (d 1H), 8,01 (dd 1H), 7,31 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,00 (d 2H), 6,52 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,78 (m 1H), 3,47 (t 2H), 3,41 (t 2H), 3,08 – 3,03 (m 2H), 2,82 (t 2H), 2,77 – 2,66 (m 2H), 2,60 (t 2H), 1,75 (q 2H), 1,28 (d 3H)
171	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,78 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,29 (m 2H), 8,02 (dd 1H), 7,30 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,05 (d 2H), 6,74 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,80 (m 1H), 3,43 (d 2H), 3,07 – 3,03 (m 2H), 2,87 – 2,78 (m 2H), 2,77 – 2,65 (m 2H), 2,06 (td 2H), 1,28 (d 3H), 1,02 (d 6H)
172	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,79 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,29 (m 2H), 8,02 (dd 1H), 7,30 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,07 (d 2H), 6,76 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,80 (m 1H), 3,43 (t 2H), 3,05 (td 2H), 2,97 (dt 1H), 2,79 – 2,66 (m 4H), 2,59 – 2,54 (m 1H), 2,53 – 2,46 (m 1H), 2,16 (t 1H), 1,41 – 1,33 (m 2H), 1,28 (d 3H), 0,93 (t 3H)
173	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,66 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (dd 1H), 8,21 (d 1H), 8,01 (dd 1H), 7,31 (s 4H), 7,27 (dd 1H), 6,95 (d 2H), 6,44 (d 2H), 5,54 (s 2H), 5,27 (bs 1H), 4,78 – 4,75 (m 1H), 3,14 – 3,09 (m 1H), 3,05 (td 2H), 2,77 – 2,64 (m 4H), 2,20 (s 3H), 2,05 (t 2H), 1,86 – 1,83 (m 2H), 1,41 – 1,30 (m 2H), 1,26 (d 3H)

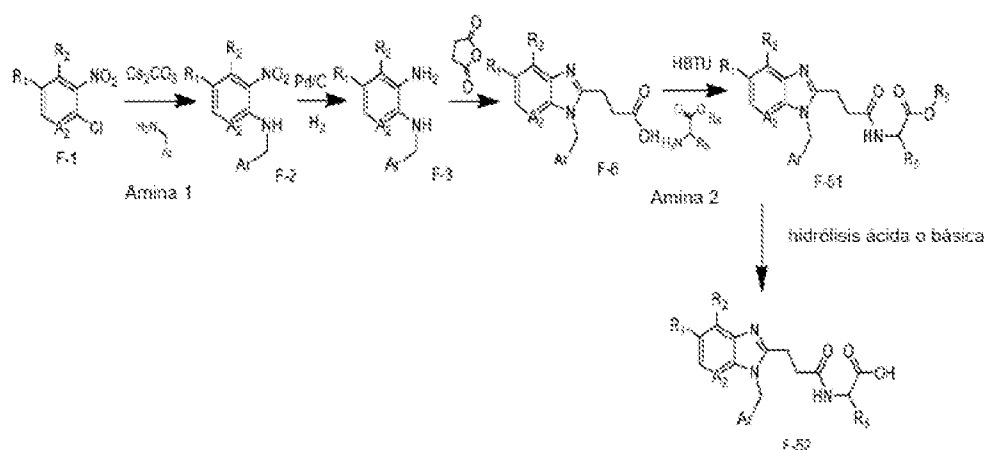
174	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,71 min, MI: 567 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,30 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,09 (d 2H), 6,76 (d 2H), 5,53 (s 2H), 4,83 – 4,77 (m 1H), 4,19 (bs 1H), 3,79 (d 1H), 3,49 (d 1H), 3,39 (d 1H), 3,12 (td 1H), 3,04 (td 2H), 2,79 – 2,67 (m 4H), 2,52 (td 1H), 1,28 (d 3H), 1,18 (d 3H)
175	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,70 min, MI: 553 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (dd 1H), 8,23 (d 1H), 8,01 (dd 1H), 7,32 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 6,98 (d 2H), 6,45 (d 2H), 5,60 (t 1H), 5,55 (s 2H), 4,81 – 4,74 (m 1H), 4,49 (bs 1H), 3,86 – 3,30 (m 2H), 3,12 – 2,99 (m 3H), 2,93 – 2,61 (m 4H), 2,06 – 1,91 (m 1H), 1,54 (bs 1H), 1,27 (d 3H)
176	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,70 min, MI: 567 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,32 – 8,29 (m 2H), 8,02 (dd 1H), 7,30 (s 4H), 7,28 (dd 1H), 7,07 (d 2H), 6,76 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,84 – 4,77 (m 1H), 3,53 (bs 2H), 3,43 (d 2H), 3,05 (td 2H), 2,97 (dt 1H), 2,82 – 2,66 (m 4H), 2,16 (t 1H), 1,27 (d 3H), 1,03 (d 3H)
177	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,53 min, MI: 533 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 8,24 (d 1H), 8,01 (dd 1H), 7,40 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,03 (d 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,38 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,82 – 4,75 (m 1H), 3,39 – 3,33 (m 1H), 3,32 – 3,26 (m 1H), 3,21 – 3,13 (m 1H), 3,05 (td 2H), 2,99 (td 1H), 2,87 – 2,79 (m 1H), 2,77 – 2,65 (m 2H), 2,24 (s 6H), 2,18 – 2,11 (m 1H), 1,85 – 1,75 (m 1H), 1,28 (d 3H)
178	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,45 min, MI: 500 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (dd 1H), 8,23 (d 1H), 8,00 (dd 1H), 7,28 – 7,23 (m 3H), 7,14 (tt 2H), 7,00 (d 2H), 6,50 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,82 – 4,75 (m 1H), 3,39 (t 4H), 3,11 – 2,98 (m 2H), 2,77 – 2,63 (m 2H), 1,69 (bs 4H), 1,43 (t 4H), 1,28 (d 3H)
179	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,12 min, MI: 573 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,33 – 8,29 (m 2H), 8,02 (dd 1H), 7,39 – 7,29 (m 2H), 7,27 (dd 1H), 7,09 (d 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,79 (d 2H), 5,48 (s 2H), 4,85 – 4,78 (m 1H), 3,53 – 3,45 (m 2H), 3,40 – 3,37 (m 1H), 3,10 – 2,98 (m 3H), 2,82 – 2,58 (m 5H), 1,29 (d 3H)
180	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,04 min, MI: 472 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (dd 1H), 8,23 (d 1H), 8,00 (dd 1H), 7,28 – 7,22 (m 3H), 7,13 (tt 2H), 7,03 (d 2H), 6,38 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,82 – 4,75 (m 1H), 3,16 – 3,14 (m 4H), 3,03 (td 2H), 2,71 – 2,67 (m 2H), 1,94 – 1,91 (m 4H), 1,27 (d 3H)
181	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,35 min, MI: 516 [M+1]	–

182	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,41 min, MI: 519 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,28 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,40 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,08 (d 2H), 7,01 – 6,98 (m 1H), 6,78 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,84 – 4,77 (m 1H), 3,09 – 3,00 (m 6H), 2,78 – 2,66 (m 2H), 2,45 (t 4H), 2,23 (s 3H), 1,28 (d 3H)
183	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,35 min, MI: 490 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (dd 1H), 8,23 (d 1H), 8,01 (dd 1H), 7,40 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,03 (d 2H), 7,00 – 6,98 (m 1H), 6,38 (d 2H), 5,50 (s 2H), 4,83 – 4,75 (m 1H), 3,16 (t 4H), 3,05 (td 2H), 2,76 – 2,66 (m 2H), 1,95 – 1,92 (m 4H), 1,28 (d 3H)
184	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,47 min, MI: 519 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,39 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,07 (d 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,75 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,84 – 4,77 (m 1H), 3,44 – 3,39 (m 2H), 3,08 – 3,03 (m 2H), 2,96 (dt 1H), 2,81 – 2,66 (m 4H), 2,49 (td 2H), 2,13 (t 1H), 1,28 (d 3H), 1,03 (d 3H)
185	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,60 min, MI: 488 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,32 – 8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,29 – 7,23 (m 3H), 7,16 – 7,10 (m 4H), 6,80 (dt 2H), 5,49 (s 2H), 4,86 – 4,79 (m 1H), 3,73 (t 4H), 3,11 – 3,00 (m 6H), 2,77 – 2,65 (m 2H), 1,29 (d 3H)
186	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,64 min, MI: 486 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,32 – 8,27 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,29 – 7,23 (m 3H), 7,14 (tt 2H), 7,07 (dt 2H), 6,77 (dt 2H), 5,49 (s 2H), 4,85 – 4,77 (m 1H), 3,06 – 3,02 (m 6H), 2,77 – 2,65 (m 2H), 1,62 – 1,57 (m 4H), 1,53 – 1,49 (m 2H), 1,29 (d 3H)
187	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,69 min, MI: 504 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 – 8,26 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,39 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,06 (d 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,76 (d 2H), 5,48 (s 2H), 4,83 – 4,76 (m 1H), 3,07 – 3,03 (m 6H), 2,78 – 2,65 (m 2H), 1,62 – 1,56 (m 4H), 1,53 – 1,48 (m 2H), 1,28 (d 3H)
188	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,47 min, MI: 519 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 – 8,29 (m 2H), 8,01 (dd 1H), 7,39 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,07 (d 2H), 7,01 – 6,97 (m 1H), 6,76 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,84 – 4,77 (m 1H), 3,44 – 3,42 (m 4H), 3,06 (td 2H), 2,97 (d 1H), 2,83 – 2,66 (m 4H), 2,16 (t 1H), 1,28 (d 3H), 1,04 (d 3H)
189	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 2,77 min, MI: 567 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,24 (d 1H), 8,15 (d 1H), 7,81 (d 1H), 7,32 – 7,27 (m 4H), 6,97 (d 2H), 6,44 (d 2H), 5,60 (t 1H), 5,51 (s 2H), 4,80 – 4,73 (m 1H), 3,75 (bs 1H), 3,57 – 3,25 (m 1H), 3,07 – 2,97 (m 3H), 2,92 – 2,86 (m 1H), 2,81 – 2,75 (m 1H), 2,71 (q 2H), 2,61 (dd 1H), 2,41 (s 3H), 2,00 – 1,91 (m 1H), 1,56 – 1,47 (m 1H), 1,27 (d 3H)

190	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,60 min, MI: 506 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 (dd 1H), 8,23 (d 1H), 8,00 (dd 1H), 7,40 – 7,30 (m 2H), 7,28 (dd 1H), 7,02 (d 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,35 (d 2H), 5,49 (s 2H), 4,91 (bs 1H), 4,82 – 4,75 (m 1H), 4,37 (bs 1H), 3,36 – 3,24 (m 2H), 3,19 (td 1H), 3,07 – 2,98 (m 3H), 2,76 – 2,64 (m 2H), 2,06 – 1,97 (m 1H), 1,89 – 1,82 (m 1H), 1,27 (d 3H)
191	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 2,81 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,27 (d 1H), 8,15 (d 1H), 7,83 (d 1H), 7,29 (s 4H), 7,00 (d 2H), 6,50 (d 2H), 5,51 (s 2H), 4,83 – 4,75 (m 1H), 3,47 (t 2H), 3,41 – 3,38 (m 3H), 3,09 – 2,97 (m 2H), 2,81 (t 2H), 2,78 – 2,64 (m 2H), 2,58 (t 2H), 2,41 (s 3H), 1,77 – 1,71 (m 2H), 1,28 (d 3H)
192	F-1c			Método LCMS: 1, TR: 2,80 min, MI: 581 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,31 (d 1H), 8,15 (d 1H), 7,83 (d 1H), 7,31 – 7,26 (m 4H), 7,06 (d 2H), 6,73 (d 2H), 5,50 (s 2H), 4,84 – 4,77 (m 1H), 3,41 (d 2H), 3,09 – 2,92 (m 3H), 2,79 – 2,64 (m 4H), 2,45 (td 1H), 2,42 (s 3H), 2,11 (t 1H), 1,28 (d 3H), 1,02 (d 3H)
193	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 2,43 min, MI: 505 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 8,30 – 8,28 (m 2H), 8,00 (dd 1H), 7,39 – 7,29 (m 2H), 7,27 (dd 1H), 7,08 (d 2H), 7,00 – 6,97 (m 1H), 6,77 (d 2H), 5,48 (s 2H), 4,84 – 4,76 (m 1H), 3,07 – 3,00 (m 6H), 2,87 (t 4H), 2,78 – 2,65 (m 2H), 1,28 (d 3H)

Síntesis general de ácido [3-(3-*ar*alquilo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il-propionilamino)-acético de Fórmula general F-52 (Esquema 012)

5

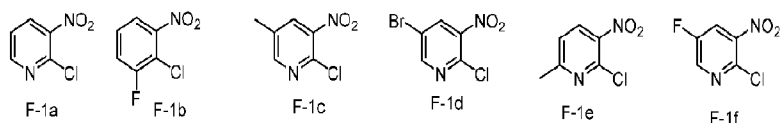


Esquema 012

R₈ es (1-6C)alquilo.

- 10 Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. compuestos intermedios F-51 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando un α-aminoácido como la
- 15 amina 2 requerida. El compuesto intermedio de Fórmula general F-51 se hidrolizó en condiciones básicas (LiOH o NaOH en THF/agua) o condiciones ácida (TFA en DCM) para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-52.

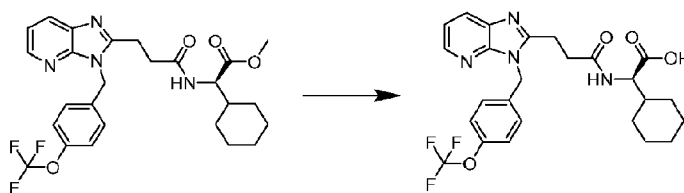
F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



5

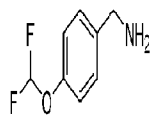
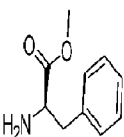
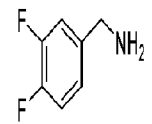
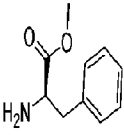
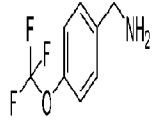
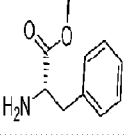
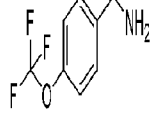
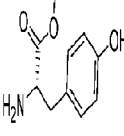
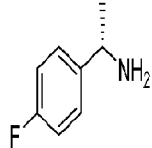
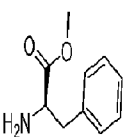
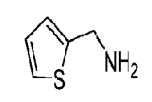
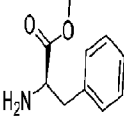
La síntesis anterior (Esquema 012) es ilustrada por la preparación de ácido (R)-ciclohexil-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-acético (Ej. 194) descrito a continuación.

- 10 Síntesis de ácido (R)-ciclohexil-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-acético (Ej. 194)

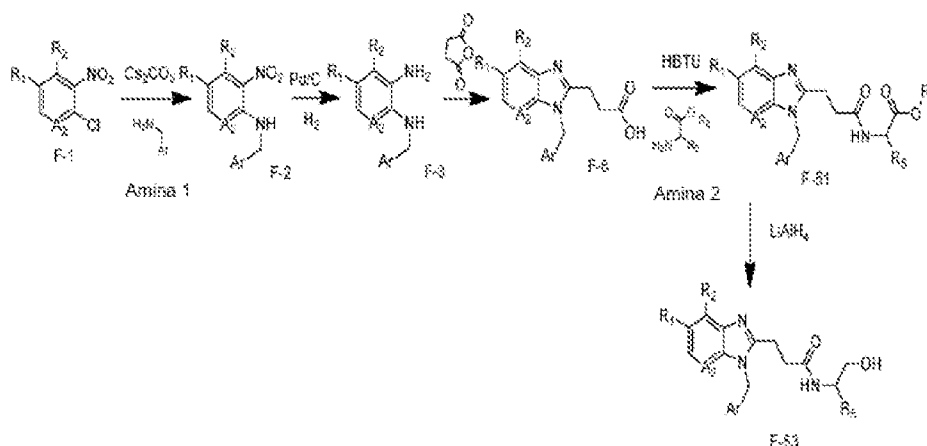


- 15 En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, metil éster del ácido (R)-ciclohexil-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-acético (130 mg, 0,25 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y agua (2,5 mL) y luego se trataron con LiOH monohidratado (31 mg, 0,75 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 horas. El crudo de reacción se neutralizó a pH 7 con solución acuosa de HCl 2 N y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de EtOAc / MeOH, el producto requerido se eluyó con 15% MeOH. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, y luego se purificaron adicionalmente por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (31,5 mg, 23%).
- 20
- 25 Los siguientes compuestos de Fórmula general F-52 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 012:

Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización	
194	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,42 min, Ml: 505 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,53 (bs 1H), 8,30 (dd 1H), 8,13 (d 1H), 7,98 (dd 1H), 7,32 (s 4H), 7,27 (dd 1H), 5,57 (s 2H), 4,14 (dd 1H), 3,11 – 2,98 (m 2H), 2,87 – 2,80 (m 1H), 2,76 – 2,67 (m 1H), 1,68 – 1,49 (m 6H), 1,17 – 0,92 (m 5H)
195	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,27 min, Ml: 513 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,71 (bs 1H), 8,37 – 8,35 (m 2H), 8,05 (d 1H), 7,35 – 7,30 (m 5H), 7,19 (bs 2H), 7,18 (bs 2H), 7,17 – 7,11 (m 1H), 5,57 (s 2H), 4,44 – 4,39 (m 1H), 3,05 – 3,01 (m 3H), 2,84 (dd 1H), 2,73 – 2,69 (m 2H)
196	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,25 min, Ml: 497 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,69 (bs 1H), 8,33 (d 1H), 8,29 (dd 1H), 8,00 (dd 1H), 7,69 (d 2H), 7,35 (d 2H), 7,28 (dd 1H), 7,18 – 7,11 (m 5H), 5,61 (s 2H), 4,44 – 4,38 (m 1H), 3,03 (dd 1H), 2,95 (t 2H), 2,83 (dd 1H), 2,69 (t 2H)
197	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,89	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,71 (bs 1H), 8,34 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,20 (t 1H), 7,29 – 7,12 (m 10H), 5,49 (s 2H), 4,45 – 4,40 (m

Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización	
				min, MI: 495 [M+1]	1 H), 3,04 (dd 1H), 2,98 (t 2H), 2,85 (dd 1H), 2,69 (t 2H)
198	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,88 min, MI: 465 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,70 (bs 1H), 8,33 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,41 – 7,28 (m 2H), 7,27 (dd 1H), 7,20 – 7,12 (m 5H), 6,99 – 6,96 (m 1H), 5,48 (s 2H), 4,44 – 4,39 (m 1H), 3,06 – 2,96 (m 3H), 2,84 (dd 1H), 2,69 (t 2H)
199	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,28 min, MI: 513 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,71 (bs 1H), 8,33 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,34 – 7,26 (m 5H), 7,19 – 7,12 (m 5H), 5,54 (s 2H), 4,45 – 4,39 (m 1H), 3,04 (dd 1H), 2,97 (t 2H), 2,85 (dd 1H), 2,70 (t 2H)
200	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,74 min, MI: 529 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,61 (bs 1H), 9,20 (bs 1H), 8,30 (dd 1H), 8,26 (d 1H), 8,00 (dd 1H), 7,34 – 7,30 (m 4H), 7,27 (dd 1H), 6,99 (d 2H), 6,62 (d 2H), 5,54 (s 2H), 4,36 – 4,30 (m 1H), 2,99 (t 2H), 2,91 (dd 1H), 2,73 (dd 1H), 2,70 (t 2H)
201	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,87 min, MI: 461 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,70 (s 1H), 8,32 (d 1H), 8,25 (dd 1H), 7,94 (dd 1H), 7,38 – 7,35 (m 2H), 7,23 – 7,12 (m 8H), 5,99 (q 1H), 4,46 (m 1H), 3,04 (dd 1H), 2,98 (t 2H), 2,85 (dd 1H), 2,73 – 2,64 (m 2H), 2,03 (d 3H)
202	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,55 min, MI: 435 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 12,70 (bs 1H), 8,35 – 8,32 (m 2H), 7,97 (dd 1H), 7,43 (dd 1H), 7,27 (dd 1H), 7,22 – 7,14 (m 5H), 7,09 (dd 1H), 6,97 (dd 1H), 5,66 (s 2H), 4,46 – 4,40 (m 1H), 3,08 – 3,02 (m 3H), 2,85 (dd 1H), 2,69 (t 2H)

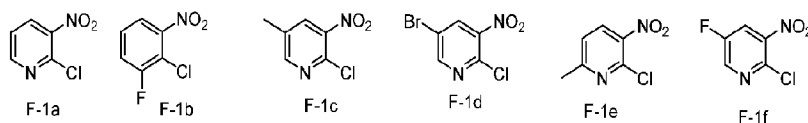
Síntesis general de 3-(3-(3-*aralquilo*-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-*il*)-*N*-(2-*hidroxi-ét*il)-propionamida de Fórmula general F-53 (Esquema 013)



Esquema 013

Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. compuestos intermedios F-51 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando un α -aminoácido como la amina 2 requerida. Los compuestos de Fórmula general F-51 se redujeron con LiAlH₄ para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-53.

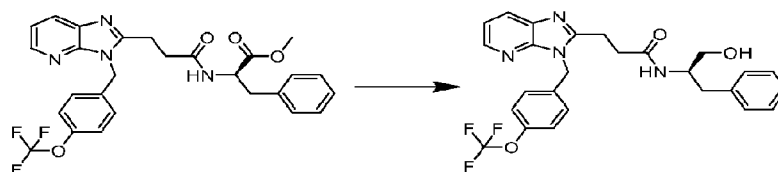
F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



R₈ puede ser metilo o *tert*-butilo.

La síntesis anterior (Esquema 013) es ilustrada por la preparación de N-((R)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 203) descrito a continuación.

Síntesis de N-((R)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 203)



En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y conexión N₂, LiAlH₄ (39 mg, 1,2 mmol) se disolvió en THF anhidro (5 ml) bajo N₂ y enfriado a 0 °C con un baño de hielo. Luego, se añadió metil ester del ácido (R)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico (180 mg, 0,34 mmol) disuelto en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación mientras se calentaba a t.a. durante la noche. El crudo de reacción se extrajo con EtOAc y agua, fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el GenevacTM para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 12%).

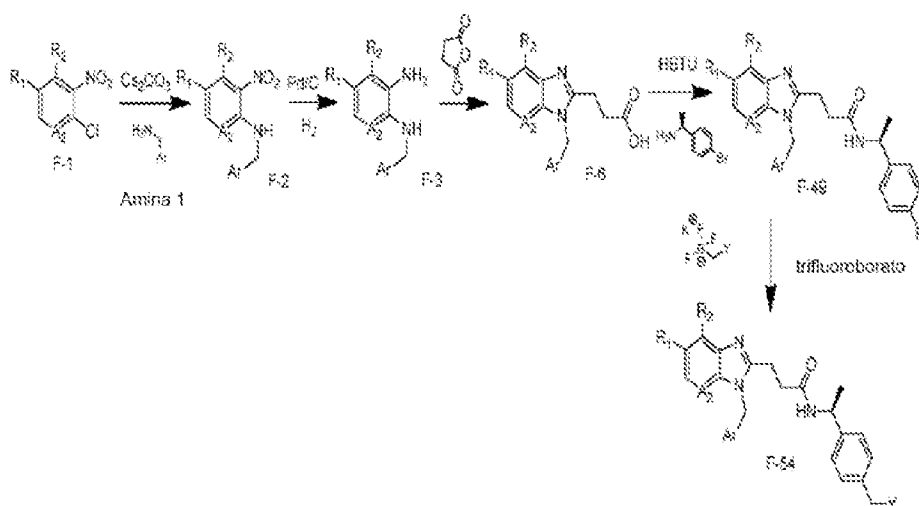
Los siguientes compuestos de Fórmula general F-53 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 013:

Ejemplo	MP	amina 1	amina 2	Caracterización
203	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,10 min, Ml: 499 [M+1]

204	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 4,12 min, MI: 499 [M+1]	—
205	F-1a			Método LCMS: 1, TR: 3,60 min, MI: 514 [M+1]	¹ H-NMR, Método 1: (DMSO) 9,13 (bs 1H), 8,30 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,79 (d 1H), 7,32 (s 4H), 7,27 (dd 1H), 6,96 (d 2H), 6,61 (d 2H), 5,55 (s 2H), 4,71 (bs 1H), 3,84–3,77 (m 1H), 3,31 – 3,24 (m 2H), 3,00 (t 2H), 2,71 – 2,62 (m 3H), 2,54–2,46 (m 1H)

Síntesis general de N-(4-Aminometil-bencil)-3-(3-araquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-54 (Esquema 014)

5

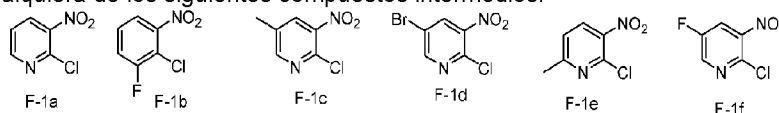


Esquema 014

Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-49 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando (S)-1-(4-bromo-fenil)-etilamina como la amina requerida. Los compuestos de Fórmula general F-49 se sometieron a acoplamiento de Molander para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-54.

10

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:

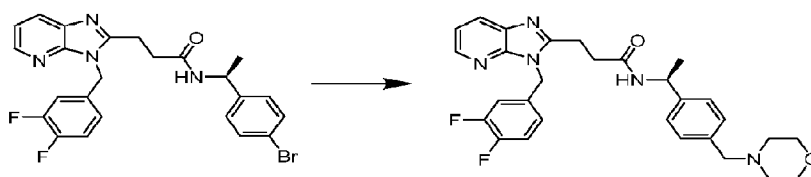


15

La síntesis anterior (Esquema 014) es ilustrada por la preparación de 3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etil]-propionamida (Ej. 206) descrito a continuación.

20

Síntesis de 3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etil]-propionamida (Ej. 206)

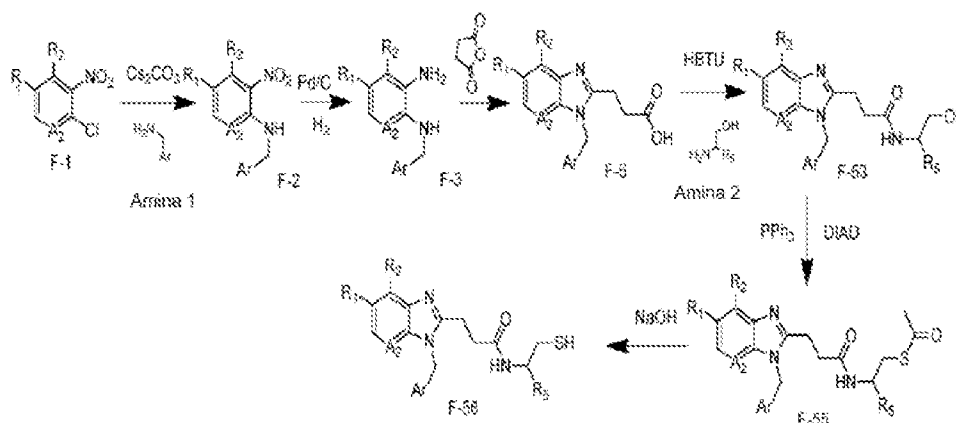


En un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y condensador de reflujo, N-[(S)-1-(4-bromometil-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (100 mg, 0,20 mmol), (morfolin-4-il)metiltrifluoroborato de potasio (50 mg, 0,24 mmol) y K₃PO₄ (300 mg, 1,4 mmol) se disolvieron en una mezcla 1:1 de *tert*-BuOH y agua (2 ml). Luego, se añadieron Pd(OAc)₂ (1 mg, 0,002 mmol) y X-Phos (2 mg, 0,004 mmol). Esta mezcla se calentó a 110 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 21%).

Los siguientes compuestos de Fórmula general F-54 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 014:

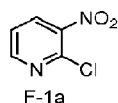
Ejemplo	MP	Amina	Trifluoroborato	Caracterización
206	F-1a			Método 1: (DMSO) 8,40 (d 1H), 8,31 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,39 (m 3H), 7,20 (d 2H), 7,15 (d 2H), 7,01 – 6,98 (m 1H), 5,48 (s 2H), 4,92 – 4,84 (m 1H), 3,55 (t 4H), 3,39 (s 2H), 3,11 – 3,01 (m 2H), 2,81 – 2,69 (m 2H), 2,30 (bs 4H), 1,31 (d 3H) LCMS: 1, TR: 2,36 min, MI: 520 [M+1]
207	F-1a			Método 1: (DMSO) 8,39 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,39 (m 3H), 7,20 – 7,14 (m 4H), 7,01 – 6,98 (m 1H), 5,49 (s 2H), 4,92 – 4,84 (m 1H), 3,45 (s 2H), 3,12 – 3,02 (m 2H), 2,82 – 2,68 (m 2H), 2,42 (q 4H), 1,32 (d 3H), 0,95 (t 6H) LCMS: 1, TR: 2,50 min, MI: 506 [M+1]
208	F-1a			Método 1: (DMSO) 8,40 (d 1H), 8,30 (dd 1H), 8,01 (dd 1H), 7,39 (m 3H), 7,28 (dd 1H), 7,21 (d 2H), 7,14 (d 2H), 7,01 (m 1H), 5,49 (s 2H), 4,93 – 4,85 (m 1H), 3,32 (s 2H), 3,11 – 3,02 (m 2H), 2,82 – 2,69 (m 2H), 2,11 (s 6H), 1,32 (d 3H) LCMS: 1, TR: 2,40 min, MI: 478 [M+1]

Síntesis general de 3-(3-(3-*aralquilo*-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-*mercapto-etil*)-propionamida de Fórmula general F-56 (Esquema 015)

**Esquema 015**

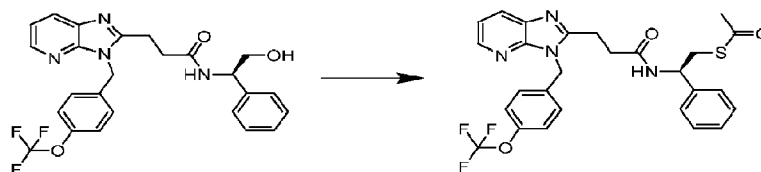
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-53 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando un α -aminoalcohol como la amina 2 requerida. Los compuestos de Fórmula general F-53 se sometieron a una reacción de Mitsunobu con ácido tioacético. Para obtener el tioéster, de Fórmula general F-55, se hidrolizó en medio básico para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-56.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



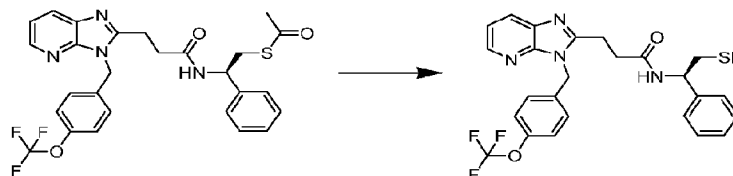
La síntesis anterior (Esquema 015) es ilustrada por la preparación de N-((R)-2-mercapto-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 209) descrito a continuación.

Síntesis de S-((R)-2-fenil-2-[3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino]-etil)éster del ácido tioacético



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, PPh₃ (484 mg, 1,85 mmol) se disolvió en THF (7 ml) y solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Una vez enfriado, DIAD (362 mg, 1,85 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (416 mg, 0,86 mmol) en THF (14 ml) se añadió gota a gota. Luego, se añadió ácido tioacético (0,13 ml, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 horas y luego el disolvente se concentró a presión reducida. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de 50 – 80% EtOAc/ciclohexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (138 mg, 30%). Método LCMS: 1, TR: 4,82 min, MI: 543 [M+1]

Síntesis de N-((R)-2-mercapto-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 209)

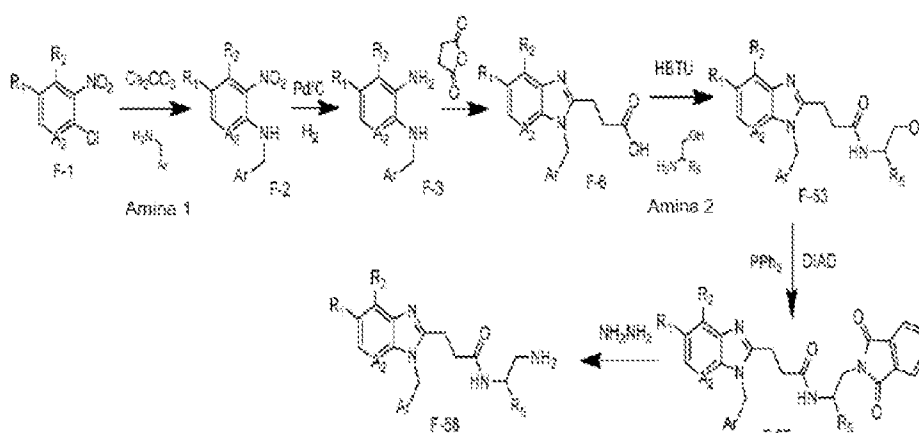


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, S-((R)-2-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-etil) ester del ácido tioacético se disolvió en MeOH y la solución se desgasificó con N₂ durante 1 hora. La solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y luego se añadió solución acuosa de NaOH 1M a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 2h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de HCl 1M (3 ml) y salmuera (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 22%).

Método LCMS: 1, TR: 4,73 min, MI: 501 [M+1]

¹H-NMR, Método 1: (CDCl₃) 8,38 (dd 1H), 7,99 (dd 1H), 7,27 (dd 1H), 7,23 – 7,11 (m 10H), 5,49 (s 2H), 5,17 (dt 1H), 3,16 – 3,12 (m 2H), 2,97 – 2,90 (m 3H), 2,88 – 2,81 (m 1H), 1,18 (dd 1H).

Síntesis general de N-(2-amino-etil)-3-(3-aralquilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-58 (Esquema 016)



Esquema 016

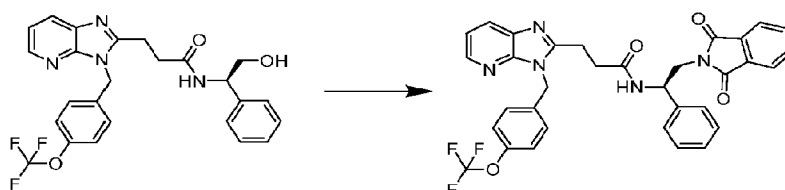
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-53 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando un α-aminoalcohol como la amina 2 requerida. Los compuestos de Fórmula general F-53 se sometieron a una reacción de Mitsunobu con ftalimida. El compuesto intermedio obtenido, de Fórmula general F-57, se trató con hidrazina en etanol para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-58.

F-1 fue los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 016) es ilustrada por la preparación de N-((R)-2-amino-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 210) descrito a continuación.

Síntesis de N-[(R)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-fenil-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

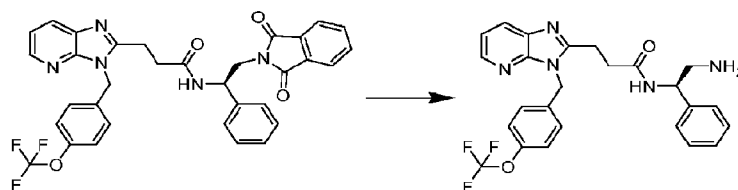


En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, PPh₃ (343 mg, 1,31 mmol), ftalimida (192 mg, 1,31 mmol) y N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

il]-propionamida (300 mg, 0,62 mmol) se disolvieron en THF anhidro y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, mientras se agita bajo N₂. Luego DIAD (257 µl, 1,31 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante el fin de semana. El crudo de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (35 ml) y salmuera (35 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de 0 a 50% EtOAc/ciclohexano y posteriormente con un gradiente de 0 a 5% MeOH/DCM cuando se eluyó el producto requerido. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (129 mg, 34%)

Método LCMS: 1, TR: 4,89 min, MI: 613 [M+1]

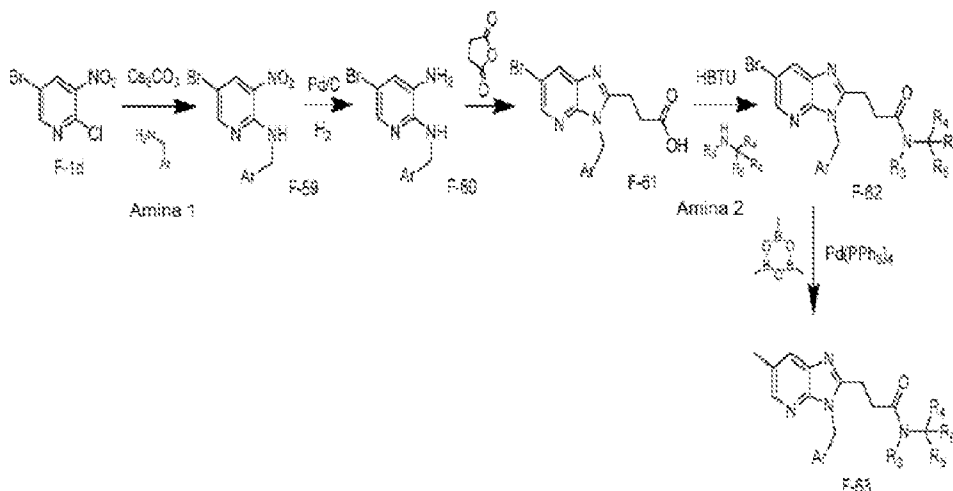
Síntesis de N-((R)-2-amino-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 210)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, a una solución de N-[(R)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1-fenil-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (129 mg, 0,21 mmol) en EtOH (6 ml) se añadió hidrazina monohidratada (51 µl, 1,05 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas. El crudo de reacción se dejó enfriar a t.a. Como la mezcla de reacción se enfrió, algo de 2,3-dihidro-ftalazina-1,4-diona precipitó. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se pasó a través de un cartucho SCX de 5 g. El cartucho SCX se enjuagó con MeOH y el producto se eluyó usando solución de amoníaco 2 M en MeOH. El eluyente se concentró a presión reducida para dar 72 mg de un sólido aceitoso. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 7. Las fracciones de producto se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4%).

Método LCMS: 1, TR: 2,74 min, MI: 484 [M+1]

Síntesis general de 3-(3-aralquilo-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-63 (Esquema 017)

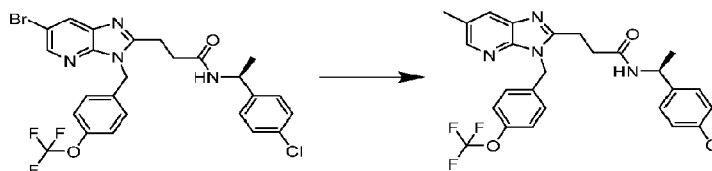


Esquema 017

5-Bromo-2-cloro-3-nitropiridina comercialmente disponible de Fórmula F-1d se hizo reaccionar con Cs₂CO₃ y la amina 1 requerida en metanol a reflujo para producir los derivados de aralquilo-(5-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-amina de Fórmula general F-59. El compuesto intermedio F-60 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-3 en el Esquema 001. Los compuestos intermedios F-61 y F-62 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que para los compuestos intermedios F-6 y F-5, respectivamente, en el Esquema 002-A. Los compuestos de Fórmula general F-62 se trataron con trimetilboroxina y Pd(PPh₃)₄ para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-63.

La síntesis anterior (Esquema 017) es ilustrada por la preparación de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 211) descrito a continuación.

- 5 Síntesis de N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 211)

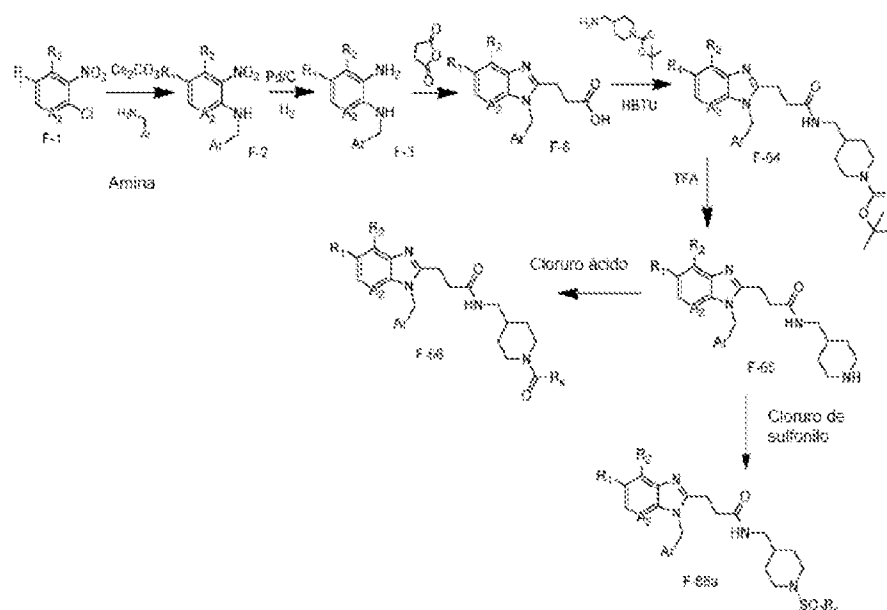


- 10 En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y condensador de reflujo, 3-[6-bromo-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-propionamida (150 mg, 0,26 mmol) se disolvió en solución acuosa de K_3PO_4 (0,5 ml) y dioxano (3 ml). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 30 min, y luego se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,01 mmol) y trimetilboroxina (36 mg, 0,28 mmol). La mezcla se calentó a 80°C bajo N_2 durante la noche. Se añadieron otros 0,28 mmol de trimetilboroxina y unos 0,01 mmol adicionales de $Pd(PPh_3)_4$ y se continuó la agitación durante 3 horas a 90°C. La reacción se dejó enfriar a t.a. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se eluyó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de un papel de filtro tratado con sílica y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 6. Las fracciones de producto requeridas se concentraron en el Genevac™ para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 21%).
- 15
- 20

Los siguientes compuestos de Fórmula general F-63 se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 017:

Ejemplo	amina 1	amina 2	Caracterización
211			Método LCMS: 1, TR: 4,97 min, Ml: 517 [M+1] ^1H -NMR, Método 1: (CDC[3] 8,21 (d 1H), 7,72 (d 1H), 7,19 – 7,06 (m 8H), 6,61 (d 1H), 5,58 (d 1H), 5,41 (d 1H), 5,01 – 4,94 (m 1H), 3,15–3,01 (m 2H), 2,88 – 2,76 (m 2H), 2,50 (s 3H), 1,38 (d 3H)
212			Método LCMS: 1, TR: 4,59 min, Ml: 513 [M+1] ^1H -NMR, Método 1: (DMSO) 8,34 (d 1H), 8,14 (d 1H), 7,82 (d 1H), 7,31 – 7,26 (m 4H), 7,16 (d 2H), 6,77 (d 2H), 5,50 (s 2H), 4,87 – 4,79 (m 1H), 3,69 (s 3H), 3,06 – 2,97 (m 2H), 2,77 – 2,64 (m 2H), 2,42 (s 3H), 1,29 (d 3H)
213			Método LCMS: 1, TR: 4,45 min, Ml: 451 [M+1] ^1H -NMR, Método 1: (DMSO) 8,44 (d 1H), 8,16 (d 1H), 7,81 (m 1H), 7,31 – 7,21 (m 6H), 7,13 (tt 2H), 5,45 (s 2H), 4,90 – 4,83 (m 1H), 3,08 – 2,95 (m 2H), 2,78 – 2,65 (m 2H), 2,43 (s 3H), 1,31 (d 3H)

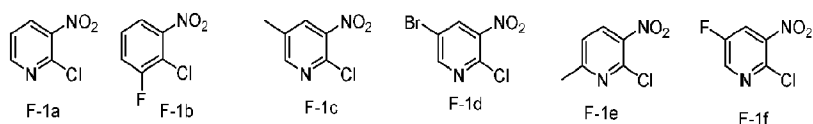
Síntesis general de N-(1-acil-piperidin-4-ilmetil)-3-(3-aralkilo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida de Fórmula general F-66 y F66a (Esquema 018)



Esquema 018

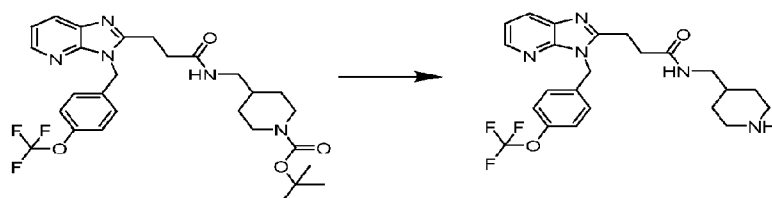
Los compuestos intermedios F-2 y F-3 se prepararon como en el Esquema 001. El compuesto intermedio F-6 se preparó como en el Esquema 002-A. El compuesto intermedio F-64 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el compuesto intermedio F-5 en el Esquema 002-A, usando *tert*-butil éster del ácido 4-aminometil-piperidina-1-carboxílico como la amina requerida. Los compuestos de Fórmula general F-64 se trataron con TFA para proporcionar los análogos desprotegidos de Fórmula general F-65. Esto se hizo reaccionar con el cloruro ácido o cloruro de sulfonilo requerido para proporcionar los compuestos finales de Fórmula general F-66 y F-66a.

F-1 podría ser cualquiera de los siguientes compuestos intermedios:



La síntesis anterior (Esquema 018) es ilustrada por la preparación de N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 214) descrito a continuación.

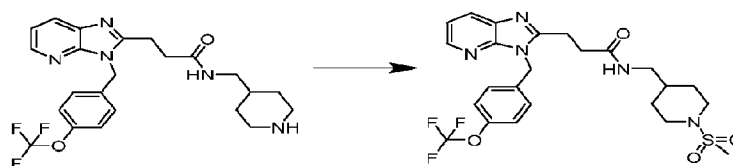
Síntesis de N-piperidin-4-ilmetil-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, *tert*-butil éster del ácido 4-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico (461 mg, 0,82 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió TFA (2 ml). Esta mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 100%).

Método LCMS: 1, TR: 2,51 min, MI: 462 [M+1]

Síntesis de N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (Ej. 214)



En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético, N-piperidin-4-ilmetil-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida (126 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) bajo N₂. A esta solución se añadió NEt₃ (49 µl, 0,35 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (23 µl, 0,30 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a t.a. El crudo de reacción se extrajo con salmuera y la fase orgánica se filtró a través de un papel de filtro tratado con silicona y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. Este se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida de fase inversa usando el método LCMS 5 o 6. Las fracciones de producto se concentraron en el GenevacTM para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 17%).

Los siguientes compuestos de Fórmula general F-66 y F66a se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en Esquema 018:

Ejemplo	MP	Amina	Cloruro	Caracterización
214	F-1a			Método 1: (CDCl ₃) 8,38 (dd 1H), 7,96 (dd 1H), 7,28 – 7,24 (m 3H), 7,17 – 7,15 (m 2H), 6,43 (t 1H), 5,53 (s 2H), 3,71 (d 2H), 3,15 – 3,11 (m 4H), 2,84 (t 2H), 2,73 (s 3H), 2,50 (td 2H), 1,70 – 1,66 (m 2H), 1,57 – 1,50 (m 1H), 1,31 – 1,20 (m 2H) LCMS: 1, 3,89 min, Ml: 540 [M+1]
215	F-1a			Método 1: (CDCl ₃) 8,36 (dd 1H), 7,94 (dd 1H), 7,25–7,22 (m 3H), 7,15 – 7,13 (m 2H), 6,48 (t 1H), 5,53 (s 2H), 4,50 (d 1H), 4,10 (d 1H), 3,21 – 2,90 (m 5H), 2,82 (t 2H), 2,43 (t 1H), 2,06 (bs 2H), 1,70 – 1,58 (m 2H), 1,13 – 0,99 (m 2H), 0,92 (bs 2H), 0,71 (dd 2H) LCMS: 1, 3,87 min, Ml: 530 [M+1]
216	F-1a			Método 1: (CDCl ₃) 8,37 (dd 1H), 7,94 (dd 1H), 7,26 – 7,23 (m 3H), 7,15 – 7,13 (m 2H), 6,48 (t 1H), 5,53 (s 2H), 4,52 (dt 1H), 3,67 (dt 1H), 3,21 – 3,10 (m 3H), 3,05 – 2,98 (m 1H), 2,91 – 2,81 (m 3H), 2,39 (td 1H), 2,02 (s 3H), 1,66 – 1,58 (m 3H), 1,08 – 0,97 (m 2H) LCMS: 1, 3,57 min, Ml: 504 [M+1]

Actividad de la autotaxina (ATX)

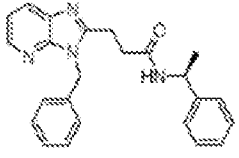
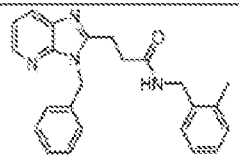
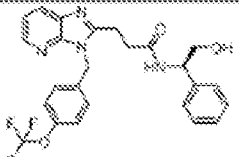
Ensayo Quanta Red

La medición de la actividad ATX usando un ensayo Quanta Red acoplado a enzima (Thermo Scientific– Pierce Protein Research Products, Producto # 15159) se determinó de la siguiente manera. 8 µL de ATX recombinante humana (concentración final 0,8 µg/mL) en tampón de ensayo 1x que contenía 50mM Tris–HCl (pH 8,0), 5mM CaCl₂ se añadió a una placa negra opaca de fondo plano de 384 pocillos (Corning, # 3575) que contenía 2 µL compuesto de prueba en DMSO al 40% (4% de concentración final de DMSO). 10 µL de Quanta Red, peroxidasa de rábano picante (HRP), colina soxidasa (CO), solución Rac-1-palmitoil-glicero-3-fosfocolina (concentración final 1:250 para Quanta Red, 0,5 unidades/ml HRP, 0,5 unidades/ml CO, 15µM Rac-1-Palmitoil-glycero-3-fosfocolina) en tampón de ensayo 1x (como se describió previamente) se añadió a cada pocillo para comenzar la reacción y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo después de 2 horas con una adición de 20 µL de solución de parada Quanta Red (dilución 1:20 en agua destilada). La mezcla descrita anteriormente con DMSO solo se usó como control positivo, mientras que con DMSO solo sin ATX se tomó como control negativo.

Para cada compuesto de prueba, se midieron diez concentraciones que cubrían un rango de 6,1 nM a 120 µM para determinar los valores de IC₅₀. La concentración máxima se redujo a 1,2 µM cuando se evaluó el valor IC₅₀ de un compuesto de prueba en un rango nanomolar bajo. La fluorescencia se determinó en un lector de

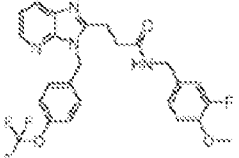
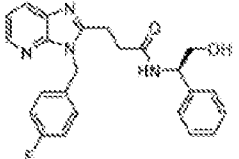
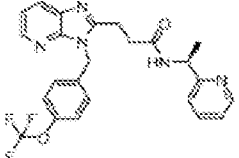
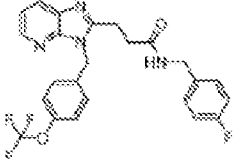
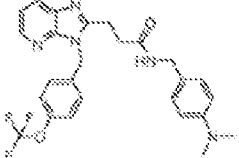
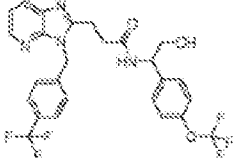
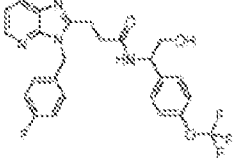
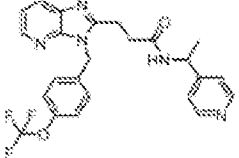
placa BMG Labtech Pherastar plus (emisión $\lambda = 540$ nm, excitación $\lambda = 590$ nm). Los datos se analizaron con el software Excel Fit. Los valores IC_{50} se determinaron por duplicado.

Tabla 1 – Actividad de la ATX (ensayo Quanta Red)

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
1	68 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida
3	855 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-tiofen-2-ilmetil-propionamida
4	2631 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((R)-1-fenil-etil)-propionamida
5	854 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-metil-bencil)-propionamida
6	476 nM		N-(3-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
7	1 nM		N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
8	1 nM		N-((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
9	1 nM		N-((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
10	2 nM		N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
11	2 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-difluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
12	2 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
13	2 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
14	2 nM		N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
15	2 nM		N-(1-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
16	3 nM		3-[3-(4-(Bromo-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida

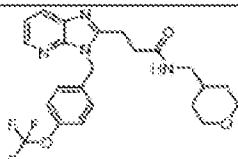
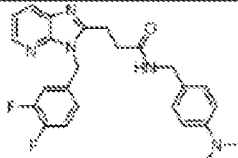
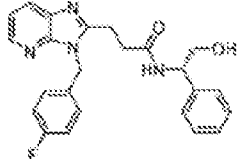
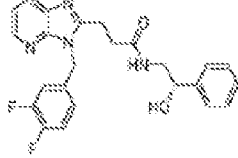
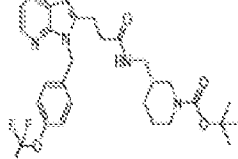
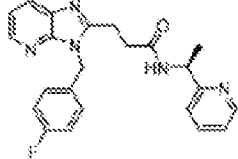
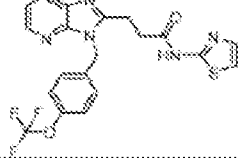
Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
17	3 nM		N-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
18	3 nM		N-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
19	4 nM		N-(4-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil)-3-[3-(4-(trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
20	3 nM		N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
21	5 nM		3-[3-(4-Bromo-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-propionamida
22	4 nM		N-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
23	4 nM		N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
24	4 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
25	4 nM		N-[(S)-Indan-1-il]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
26	4 nM		N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
27	4 nM		N-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
28	5 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(R)-2-hidroxi-1-fenil]-etil]-propionamida
29	5 nM		N-[(S)-1-Piridin-2-il-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
30	5 nM		N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
31	6 nM		N-(4-Dimetilamino-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
32	6 nM		N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
33	6 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-propionamida
34	6 nM		N-(1-Piridin-4-il-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
35	7 nM		N-[1-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
36	7 nM		N-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
37	7 nM		N-((R)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
38	9 nM		N-(S)-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
39	7 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-propionamida;
40	1 nM		N-((S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
41	10 nM		N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
42	11 nM		N-Ciclohexilmetil-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
43	11 nM		terc-butil éster del ácido 4-(1-[3-[3-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino)-etil)-piperidina-1-carboxílico;

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
44	12 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-{3-(3-tien-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida;
45	17 nM		3-{3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-propionamida;
46	18 nM		3-{3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il]-propionamida;
47	19 nM		3-{3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-propionamida;
48	19 nM		3-{3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-[1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxipropil]-propionamida;
49	21 nM		N-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-propionamida;
50	22 nM		3-{3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-propionamida;
51	22 nM		<i>tert</i> -Butil éster del ácido 4-((3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-propionilamino)-metil)-piperidina-1-carboxílico;
52	29 nM		N-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-3-{6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-propionamida;

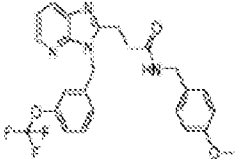
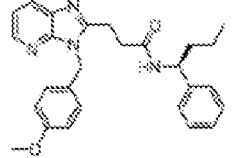
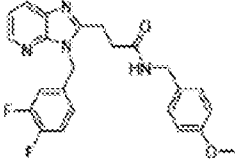
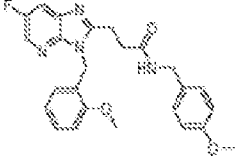
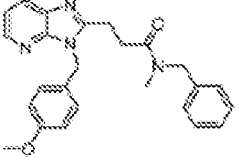
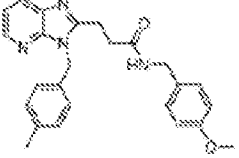
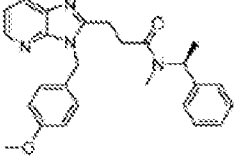
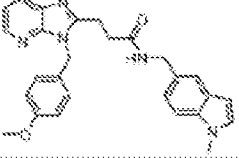
Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
53	38 nM		N-(4-Metoxi-bencil)-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
54	40 nM		tert-Butil éster del ácido (S)-3-((3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino)-metil)-piperidina-1-carboxílico;
55	40 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(S)-indan-1-il-propionamida;
56	45 nM		N-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
57	58 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-propionamida;
58	61 nM		N-(4-Dimetilamino-bencil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
59	63 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((1 R,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-propionamida;
60	89 nM		N-((S)-1-Ciclopropil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
61	100 nM		3-[6-Bromo-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-(4-cloro-propionimida));

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
62	125 nM		N-(Tetrahydro-piran-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
63	139 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-dimetilamino-bencil)-propionamida
64	144 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-propionamida;
65	155 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-propionamida;
66	162 nM		terc-Butil éster del ácido (R)-3-((3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino)-metil)-piperidina-1-carboxílico;
67	169 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-propionamida;
68	212 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-propionamida;
69	214 nM		N-Tiazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
70	242 nM		3-[6-Bromo-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-(4-cloro-propionamida)]

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
71	243 nM		N-Ciclohexilmetil-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
72	247 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-propionamida
73	267 nM		N-[1,3,4-Tiadiazol-2-il]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
74	339 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-metoxi-4-trifluorometoxi-bencil)-propionamida
75	424 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-2-ilmetil-propionamida
76	500 nM		3-[3-(4-benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-(4-cloro-fenil)-etil)-propionamida
77	714 nM		N-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
78	800 nM		N-Oxazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
79	94 nM		N-((S)-1-(4-cloro-fenil)-etil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

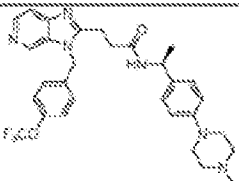
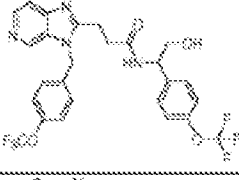
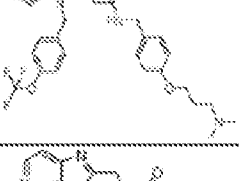
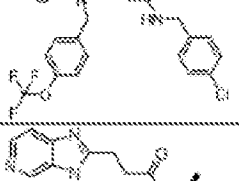
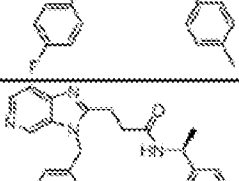
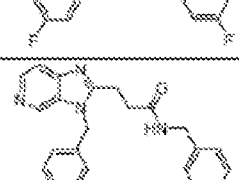
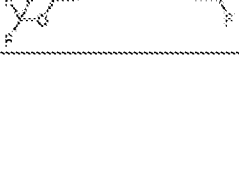
Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
80	844 nM		3-[3-(4-Benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida
81	1482 nM		N-(5-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
82	987 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-4-ilmetil-propionamida
83	2 nM		N-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
84	3 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
85	4 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-p-tolil-etil]-propionamida
86	5 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-fenil-etil]-propionamida
87	6 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-fenil-etil]-propionamida
88	6 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
89	8 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida
90	9 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
91	14 nM		3-[7-Fluoro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida
92	17 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida
93	15 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida
94	25 nM		N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
95	26 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]pindin-2-il]-N-((S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil)-propionamida
96	22 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
97	40 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
98	45 nM		N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(3-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
99	48 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-metil-1-fenil-butil)-propionamida
100	50 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida
101	55 nM		3-[6-Fluoro-3-(2-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida
102	568 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metil-bencil)-propionamida
103	57 nM		N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-metil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
104	69 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-metil-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida
105	89 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-propionamida
106	98 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-metil-bencil)-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
107	102 nM		N-(3,4-Difluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
108	180 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-p-tolil-etil)-propionamida
109	185 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida
110	262 nM		3-[3-(3-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida
111	405 nM		3-(3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-ciclohexilmetil-propionamida
112	1060 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-1-fenil-etil)-propionamida
113	1503 nM		N-isopropil-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
114	301 nM		N-(2-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
115	650 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metil-bencil)-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
116	779 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-propionamida
117	373 nM		N-(3-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
118	726 nM		N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(3-metil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
119	631 nM		N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-metil-propionamida
120	292 nM		N-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(2-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
121	269 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida
122	3 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida
123	3 nM		N-[(R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida
124	8 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida

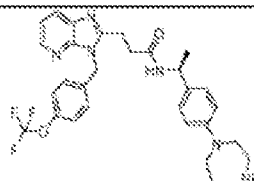
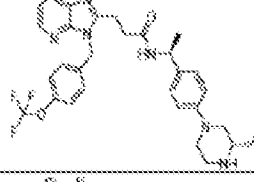
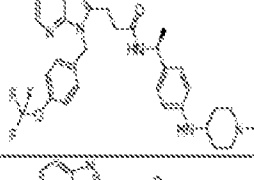
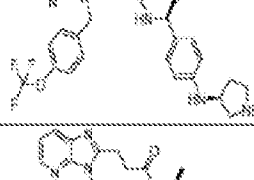
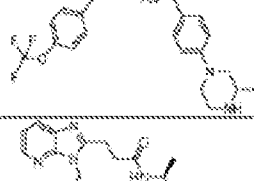
Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
125	9 nM		N-[(S)-1-{4-[(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil}-3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-propionamida
126	11 nM		N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-propionamida
127	14 nM		3-{3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-N-[(S)-1-fenil-propil]-propionamida
128	17 nM		N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-propionamida
129	20 nM		N-(4-Cloro-bencil)-3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-propionamida
130	21 nM		3-{3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-N-[(S)-1-fenil-etil]-propionamida
131	23 nM		3-{3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-N-[(S)-1-p-tolil-etil]-propionamida
132	52 nM		3-{3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida
133	52 nM		N-(4-Fluoro-bencil)-3-{3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
134	133 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-yl]-N-((S)-1-fenil-butil)-propionamida
135	1568 nM		tert-Butil éster del ácido 4-((3-[3-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-yl]-propionilamino)-metil)-piperidina-1-carboxilico
136	115 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-yl]-N-(1-metil-1-fenil-etil)-propionamida
137	10 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-yl]-propionamida
138	10 nM		3-[1-(4-Cloro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-yl]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida
139	13 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[5-fluoro-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-yl]-propionamida
140	13 nM		3-[1-(4-Fluoro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-yl]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida
141	14 nM		3-[1-(4-Cloro-bencil)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-yl]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida
142	1 nM		N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-sulfanil]-acetamida

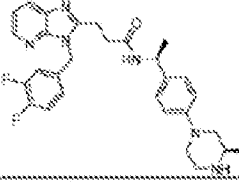
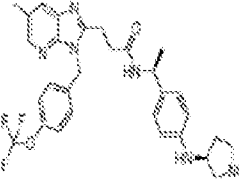
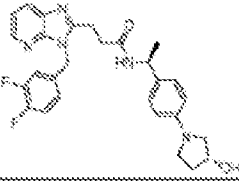
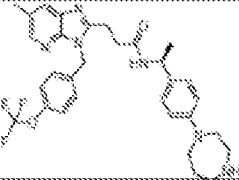
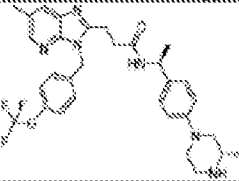
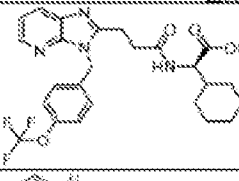
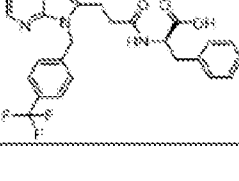
Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
143	1 nM		2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-((R)-2-hidroxi-1-fenilet)-acetamida
144	2 nM		N-[(S)-1-(4-Chloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida
145	2 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida
146	3 nM		2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida
147	3 nM		2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-acetamida
148	10 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-acetamida (diastereómero 1)
149	178 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-acetamida (diastereómero 2)
150	2884 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-acetamida
151	3 nM		N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxil]-acetamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
152	5 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida
153	39 nM		2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida
154	11 nM		N-[(R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propionamida
155	254 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
156	704 nM		N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-isobutoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
157	10 nM		1-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-urea
158	17 nM		1-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-urea
159	42 nM		1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-urea
160	80 nM		1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-urea

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
161	115 nM		1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-fenil-etil]-urea
162	209 nM		1-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(R)-2-hidroxi-1-feniletil]-urea
163	309 nM		1-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-urea
164	957 nM		(S)-1-(4-Fluorofenil)-etil éster del ácido [3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-carbámico
165	514 nM		1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-urea
166	336 nM		3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-carbámico
167	1 nM		N-[(S)-1-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
168	1 nM		N-[(S)-1-[4-((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
169	1 nM		N-[(S)-1-[4-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
170	2 nM		N-[(S)-1-[4-[(1,4]Diazepan-1-yl)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
171	2 nM		N-[(S)-1-[4-[(cis)-3,5-Dimetil-piperazin-1-yl]-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
172	2 nM		N-[(S)-1-[4-[(S)-3-Etil-piperazin-1-yl]-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
173	3 nM		N-[(S)-1-[4-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
174	2 nM		N-[(S)-1-[4-[(R)-3-Metil-piperazin-1-yl]-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
175	3 nM		N-[(S)-1-[4-[(S)-Pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
176	3 nM		N-[(S)-1-[4-[(S)-3-Metil-piperazin-1-yl]-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida
177	3 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-N-[(S)-1-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etil]-propionamida
178	3 nM		N-[(S)-1-[4-Azepan-1-yl-fenil]-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
179	5 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(3-trifluorometil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
180	6 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida
181	7 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
182	8 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
183	10 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida
184	12 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
185	13 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-propionamida;
186	13 nM		3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida
187	15 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
188	15 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
189	16 nM		3-[6-Metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((S)-pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-etil]-propionamida
190	20 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
191	25 nM		N-[(S)-1-[4-[1,4]Diazepan-1-il)-fenil]-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
192	56 nM		N-[(S)-1-[4-((S)-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
193	83 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida
194	1 nM		Ácido (R)-ciclohexil-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}acético
195	1 nM		Ácido (R)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico
196	2 nM		Ácido (R)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
197	5 nM		Ácido (R)-2-{3-[3-(4-difluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-3-fenil-propiónico
198	37 nM		Ácido (R)-2-{3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-3-fenil-propiónico
199	71 nM		Ácido (S)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico
200	471 nM		Ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico
201	598 nM		Ácido (R)-2-{3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-propionilamino)-3-fenil-propiónico
202	819 nM		Ácido (R)-3-fenil-2-{3-[3-(3-tiofen-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}propiónico
203	2 nM		N-[(R)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
204	89 nM		N-[(S)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
205	188 nM		N-[(S)-1-Hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
206	3 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etil]-propionamida
207	25 nM		N-[(S)-1-(4-Dietilaminometil-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
208	80 nM		3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-dimetilaminometil-fenil)-etil]-propionamida
209	3 nM		N-[(R)-2-Mercapto-1-fenil-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
210	3 nM		N-[(R)-2-Amino-1-fenil-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
211	7 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
212	7 nM		N-[(S)-1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
213	17 nM		N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
214	30 nM		N-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

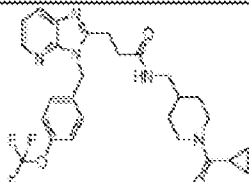
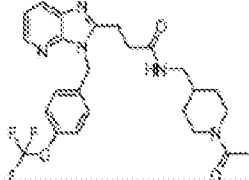
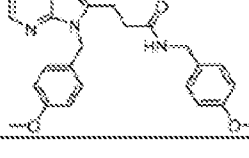
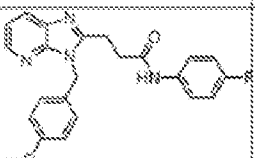
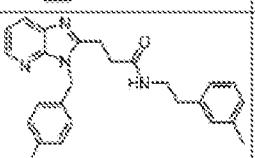
Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
215	81 nM		N-(1-Ciclopropanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]pirimidin-2-il]-propionamida
216	495 nM		N-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

Tabla 2 – Compuestos adicionales probados para actividad de ATX (Ensayo Quanta Red):

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
217	29 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(4-cloro-bencil)-propionamida
218	23 nM		N-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
219	89 nM		N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
220	125 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metil-bencil)-propionamida
221	154 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-etil]-propionamida
222	193 nM		N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida

223	324 nM		3-(3-(Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(4-fluoro-bencil)-propionamida
224	685 nM		N-(4-Fluoro-bencil)-3-(3-tiofen-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida
225	708 nM		3-(3-(Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-propionamida
226	807 nM		N-Bencil-3-(3-tiofen-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionamida
227	3828 nM		N-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
228	8811 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-butil-propionamida
229	466 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-m-tolil-etil)-propionamida
230	688 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-etil]propionamida
231	200 nM		N-(3-Cloro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
232	596 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(3-cloro-bencil)-propionamida

233	539 nM		N-[2-(4-Etoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
234	720 nM		N-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
235	627 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(4-metil-bencil)-propionamida

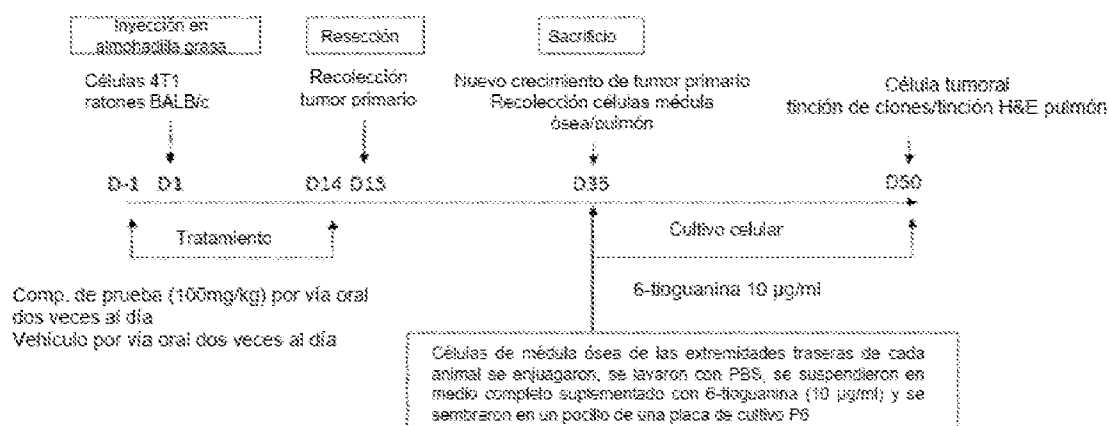
Tabla 3 – Compuestos comercialmente disponible probados para la actividad de la Autotaxina (ensayo Quanta Red)

5

Ejemplo	Actividad	Estructura	Nombre
236	406 nM		N-Bencil-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida
237	227 nM		3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-fenetil-propionamida
238	473 nM		3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida

Datos in vivo

10 Modelo de ratón ATX 4T1 ortotópico, con cáncer de mama metastásico



Procedimiento

En el día -1 dosificación del compuesto de prueba por sonda (100 mg/kg de compuesto de prueba en solución de metilcelulosa al 1%, dos veces al día con la segunda dosis 8 horas después de la primera y suponiendo un peso de ratón de 20 g) se comenzó en ratones BALB/c hembra de 6 semanas de edad (Charles River). El compuesto de prueba (Ejemplo F93) se dosificó durante 15 días (día -1 al día 14)

En el día 1 células 4T1 (10^5 en 10µl de PBS) se inyectaron en la almohadilla grasa de la 4^{ta} glándula mamaria de los ratones. Antes de la inyección, las células se almacenaron a temperatura ambiente durante un período que no excedió las 2 horas, momento en el que se preparó un nuevo lote de suspensión celular. En el día 15,

los animales se anestesiaron y los tumores primarios se extirpados quirúrgicamente. Los tumores primarios se pesaron, se fijaron con paraformaldehído (PFA 4%) durante 48 horas, se deshidrataron durante 24 horas en etanol al 70% y se embebieron en parafina. Los ratones se monitorearon durante un período adicional de 3 semanas. En este momento se sacrificaron. Los tumores primarios regenerados se recolectaron, se pesaron, se fijaron con PFA, se deshidrataron con etanol al 70% y se embebieron en parafina como se describió anteriormente.

Las células de médula ósea de ambas extremidades posteriores de cada animal se enjuagaron con PBS, se suspendieron en medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10% suplementado con 6-tioguanina (10 µg/ml) y se sembraron en un pocillo de una placa de cultivo de 6 pocillos. Después de un período de incubación de dos semanas a 37 °C, las colonias tumorales se tiñeron con cristal violeta y se contaron. Los niveles de células tumorales diseminadas en el hueso se expresaron como el número de colonias por pocillo.

En el momento del sacrificio de los animales, los pulmones se inflaron con PFA antes de la extracción, luego se fijaron con PFA durante 48 horas, se deshidrataron con etanol y se embebieron en parafina como se describió anteriormente para las muestras de tumores primarios. Se cortaron secciones de 5µm cada 50µm a través de los pulmones y el número total de volumen de las metástasis se determinó suponiendo que las metástasis eran esféricas.

Los resultados se resumen en las Figuras 1 a 3. En las que:

La Figura 1 muestra el volumen total de metástasis pulmonares para el Ejemplo 40 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1.

– La Figura 2 muestra la cantidad de metástasis pulmonares para el Ejemplo 40 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1.

– La Figura 3 muestra el efecto sobre la formación de colonias metastásicas óseas en presencia del Ejemplo 40 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1.

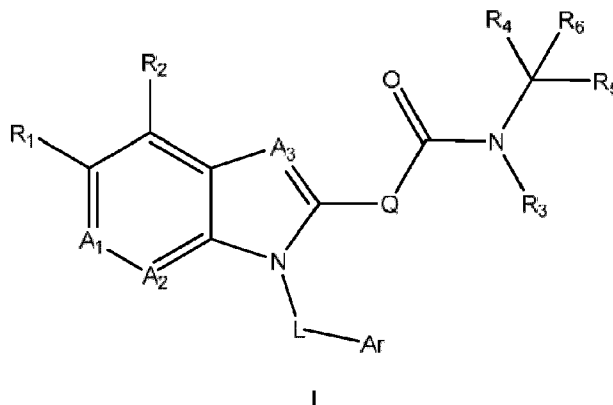
Referencias

- 1) Aznavoorian y otros, 1990, "Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumor cells", *The Journal of Cell Biology*, Vol. 110, págs. 1427–1438.
- 2) Baumforth y otros, 2005, "Induction of autotaxin by the Epstein–Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells", *Blood*, Vol. 106, págs. 2138–2146.
- 3) Boucharaba y otros, 2004, "Platelet–derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer", *J Clin Invest.*, 114:1714–25.
- 4) Boucher y otros, 2005, "Potential involvement of adipocyte insulin resistance in obesity–associated up–regulation of adipocyte lysophospholipase D/autotaxin expression", *Diabetologia*, Vol. 248, págs. 569–577.
- 5) Choi y otros, 2010, "LPA receptors: subtypes and biological actions", *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 50:157–86.
- 6) Cui y otros, 2007, "Synthesis and biological evaluation of phosphonate derivatives as autotaxin (ATX) inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 17, págs. 1634– 1640.
- 7) Cui y otros, 2008, "α– and β–Substituted phosphonate analogs of LPA as autotaxin inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 16, págs. 2212–2225.
- 8) Ferry y otros, 2008, "S32826, A Nanomolar Inhibitor of Autotaxin: Discovery, Synthesis y Applications as a Pharmacological Tool," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Vol. 327, págs. 809–819.
- 9) Gajewiak y otros, 2008, "Synthesis, Pharmacology, and Cell Biology of sn–2–Aminoxy Analogues of Lysophosphatidic Acid", *Org. Lett.*, Vol. 10, No. 6, págs. 1111–1114.
- 10) Hausman y otros, 2001, "The biology of white adipocyte proliferation", *Obes. Rev.*, Vol. 2, págs. 239–254.
- 11) Houben AJ, Moolenaar WH, 2011, "Autotaxin and LPA receptor signaling in cancer", *Cancer Metastasis Rev.*, 30(3–4):557–65.
- 12) Inoue y otros, 2004, "Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signalling", *Nat. Med.*, Vol. 10, págs. 712–718.
- 13) Inoue y otros, 2008, "Autotaxin, a synthetic enzyme of lysophosphatidic acid (LPA), mediates the induction of nerve–injured neuropathic pain", *Molecular Pain*, Vol. 4, pág. 6.
- 14) Jiang y otros, 2007, "Substituted Phosphonate Analogues of Lysophosphatidic Acid (LPA) Selectively Inhibit Production and Action of LPA", *Chem. Med. Chem.*, Vol. 2, págs. 679–690.
- 15) Kanda y otros, 2008, "Autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, promotes the entry of lymphocytes into secondary lymphoid organs", *Nat. Immunol.*, Vol. 9, págs. 415–423.
- 16) Kremer y otros, 2012, "Serum autotaxin es increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and Responds to therapeutic interventions" *Hepatology*, Vol 56, págs. 1391–1400.
- 17) Knowlden S, Georas SN, 2014, "The autotaxin–LPA axis emerges as a novel regulator of lymphocyte homing and inflammation", *J Immunol.*, 192(3):851–7
- 18) Leblanc R and Peyruchaud O, 2014, "New insights into the autotaxin/LPA axis in cancer development and metastasis", *Exp Cell Res*
- 19) Lin y otros, 2009, "The absence of LPA2 attenuates tumor formation in an experimental model of colitis–associated cancer", *Gastroenterology*, Vol. 136, No. 5, págs. 1711–1720.

- 20) Liu y otros, 2009, "Expression of Autotaxin and Lysophosphatidic Acid Receptors Increases Mammary Tumorigenesis, Invasion, and Metastases", *Cancer Cell*, Vol. 15, No. 6, págs. 539–550, publicado el 2 de junio de 2009.
- 21) Marshall y otros, 2012, "Effect of inhibition of the lysophosphatidic acid receptor 1 on metastasis and metastatic dormancy in breast cancer", *J Natl Cancer Inst.*, 104:1306–19
- 22) Masuda y otros, 2008, "Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma", *Br. J. Haematol.*, Vol. 143, ágs. 60–70.
- 23) Meyer zu Heringdorf y otros, 2007, "Lysophospholipid receptors: signalling, pharmacology and regulation by lysophospholipid metabolism", *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1768, págs. 923–940.
- 24) Moolenaar WH, y otros, 2013, "Autotaxin in embryonic development", *Biochim Biophys Acta*, 2013;1831:13–9
- 25) Murakami y otros, 2008, "Identification of the orphan GPCR, P2Y10 receptor as the sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid receptor", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 371, págs. 707–712.
- 26) Nakamura y otros, 2007, "Serum lysophospholipase D/autotaxin may be a new nutritional assessment marker: study on prostate cancer patients", *Ann. Clin. Biochem.* Vol. 44, págs. 549–556.
- 27) Nakao y otros, 2014, "Serum autotaxin levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis", *Journal of Investigative Dermatology* 134, 1745–1747; doi:10.1038/jid.2014.24; publicado en línea el 6 de febrero de 2014
- 28) Nakasaki y otros, 2008, "Involvement of the Lysophosphatidic Acid-Generating Enzyme Autotaxin in Lymphocyte-Endothelial Cell Interactions", *Am. J. Pathol.*, Vol. 173, págs. 1566–1576.
- 29) Nishimura y otros, 2014, "ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity", *Diabetes*, 63(12):4154–64
- 30) Pamuklar y otros, 2009, "Autotaxin/lysopholipase D and lysophosphatidic acid regulate murine hemostasis and thrombosis," *J. Biol. Chem.*, publicación electrónica el 12 de enero de 2009.
- 31) Pradere y otros, 2007, "LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis", *J. Am. Soc. Nephrol.*, Vol. 18, págs. 3110–3118.
- 32) Reynolds G., "The autotaxin-lysophosphatidate axis plays a key role in the pathogenesis of Hepatitis C virus-associated Hepatocellular carcinoma", Oral Presentation at the European Congress of Pathology 2014, London.
- 33) Siess y otros, 1999, "Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized low density lipoprotein and accumulates in human atherosclerotic lesions", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, págs. 6931–6936.
- 34) Saga y otros, 2014, "A Novel Highly Potent Autotaxin/ENPP2 Inhibitor Produces Prolonged Decreases in Plasma Lysophosphatidic Acid Formation In Vivo and Regulates Urethral Tension", *PLoS ONE* 9(4): e93230. doi:10.1371/journal.pone.0093230
- 35) Siess y otros, 2004, "Thrombogenic and atherogenic activities of lysophosphatidic acid", *Cell Biochem.*, Vol. 92, págs. 1086–1094.
- 36) Tabata y otros, 2007, "The orphan GPCR GPR87 was deorphanized and shown to be a lysophosphatidic acid receptor", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 363, págs. 861–866.
- 37) Tager y otros, 2008, "The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak", *Nat. Med.*, Vol. 14, págs. 45–54.
- 38) Taghavi y otros, 2008, "In vitro genetic screen identifies a cooperative role for LPA signaling and c-Myc in cell transformation", *Oncogene*, Vol. 27, págs. 6806–6816.
- 39) Tigyi, 2001, "Physiological responses to lysophosphatidic acid and related glycerophospholipids", *Prostaglandins*, Vol. 64, págs. 47–62.
- 40) van Meeteren y otros, 2005, "Inhibition of autotaxin by lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, págs. 21155–21161.
- 41) Van Meeteren y otros, 2007, "Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis", *Prog. Lipid Res.*, Vol. 46, págs. 145–160.
- 42) Watanabe y otros, 2007, "Both plasma lysophosphatidic acid and serum autotaxin levels are increased in chronic hepatitis C", *J Clin Gastroenterol.*, julio;41(6):616–23
- 43) Wu y otros, 2010, "Autotaxin expression and its connection with the TNF- α -NF- κ B axis in human hepatocellular carcinoma" *Molecular Cancer*, 9:71
- 44) Zhang y otros. (2012), "Autotaxin through lysophosphatidic acid stimulates polarization, motility, and transendothelial migration of naive T cells", *J Immunol.*, 89:3914–24
- 45) Zhang y otros, 2009, "Dual Activity Lysophosphatidic Acid Receptor Pan- Antagonist/Autotaxin Inhibitor Reduces Breast Cancer Cell Migration In vitro and Causes Tumor Regression In vivo", *Cancer Res.*, Vol. 69, No. 13, págs. 5441–5449.
- 46) Zhao y otros, 2007, "Distinctive gene expression of prostatic stromal cells cultured from diseased versus normal tissues.", *J. Cell Physiol.*, Vol. 210, págs. 111–121.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula estructural I mostrada a continuación:



en donde:

R₁ y R₂ son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, mercapto, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)fluoroalcoxi,

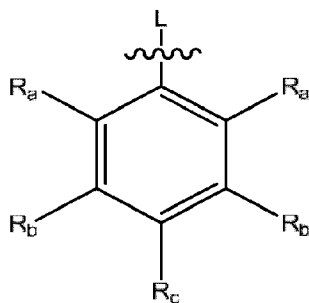
A₁ es N o C-R_d, en donde R_d es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)haloalcoxi;

A₂ es N o C-R_e, en donde R_e es seleccionado de H, F, Cl o (1-2C)alquilo;

A₃ es N o CR_f, en donde R_f es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)haloalcoxi, NR_gR_h, OR_g, C(O)R_g, C(O)OR_g, OC(O)R_g, C(O)N(R_h)R_g, N(R_h)C(O)R_g, S(O)_yR_g (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_h)R_g, N(R_h)SO₂R_g o (CH₂)_zNR_hR_g (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_g y R_h son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;

L es un metileno opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo;

Ar es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por H, halo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, OCF₃, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo o un grupo de la Fórmula:



en donde:

R_a y R_{a'} son seleccionados independientemente de H, fluoro, (1-2C)alquilo (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi; R_b y R_{b'} son seleccionados independientemente de H, fluoro, cloro, (1-2C)alquilo, (1-2C)fluoroalcoxi o (1-2C)alcoxi;

R_c es seleccionado de H, (1-4C)alquilo, halo, hidroxilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, NR_iR_j, OR_i, C(O)R_i, C(O)OR_i, OC(O)R_i, C(O)N(R_j)R_i, N(R_j)C(O)R_i, S(O)_yR_i (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_j)R_i, N(R_j)SO₂R_i o (CH₂)_zNR_jR_i (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_i y R_j son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo; o

R_c es un grupo de la Fórmula:



en donde:

L₁ es (1-2C)alquilenilo o -O-(1-2C)alquilenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo;

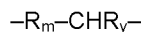
B es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halo o (1-2C)alquilo;

Q es un grupo de la Fórmula:



en donde:

- 5 R_k es CH_2 , NR_l o O , en donde R_l es seleccionado de H o (1-2C)alquilo; y
 R_x es H o (1-2C)alquilo;
 o Q es un grupo de la Fórmula:



10

en donde:

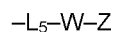
R_m es O , S , SO , SO_2 o $\text{SO}(\text{NH})$; and

R_y es H o (1-2C)alquilo;

- 15 R_3 es seleccionado de H o (1-6C)alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, ciano, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_nR_o , OR_n , $\text{C}(\text{O})\text{R}_n$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_n$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}_n$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_o)\text{R}_n$, $\text{N}(\text{R}_o)\text{C}(\text{O})\text{R}_n$, $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_n$ (donde y es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_o)\text{R}_n$, $\text{N}(\text{R}_o)\text{SO}_2\text{R}_n$ o $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_o\text{R}_n$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_n y R_o son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

- 20 R_4 es H , (1-4C)alquilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, amido, ureido, (3-4C)cicloalquilo, (3-4C)cicloalquilo(1-4C)alquilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, (3-4C)cicloalquilo o (3-4C)cicloalquilo(1-4C)alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, NR_pR_q , OR_p , $\text{C}(\text{O})\text{R}_p$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_p$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}_p$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_q)\text{R}_p$, $\text{N}(\text{R}_q)\text{C}(\text{O})\text{R}_p$, $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_p$ (donde y es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_q)\text{R}_p$, $\text{N}(\text{R}_q)\text{SO}_2\text{R}_p$ o $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_q\text{R}_p$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_p y R_q son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

- 25 R_5 es un grupo de Fórmula:



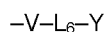
- 30 en donde:

L_5 está ausente;

W está ausente o seleccionado de $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_t)$, en donde R_t es seleccionado de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

- 35 Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_sR_t , OR_s , $\text{C}(\text{O})\text{R}_s$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_s$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}_s$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_t)\text{R}_s$, $\text{N}(\text{R}_t)\text{C}(\text{O})\text{R}_s$, $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_s$ (donde y es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_t)\text{R}_s$, $\text{N}(\text{R}_t)\text{SO}_2\text{R}_s$ o $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_s\text{R}_t$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o

- 40 Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



en donde

- 45 V está ausente o seleccionado de O , S , SO , SO_2 , $\text{N}(\text{R}_u)$, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ o $\text{OC}(\text{O})$, en donde R_u es hidrógeno o (1-2C)alquilo;

L_6 está ausente o un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por (1-2C)alquilo o oxo;

Y es seleccionado de amino, (1-6C)alquilo, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, amino, (1-2C)haloalquilo, $\text{NR}_{aa}\text{R}_{bb}$, OCF_3 o (1-2C)alcoxi, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-2C)alquilo;

- 50 o R_4 y R_5 están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros o anillo (3-6C)carbociclilo;

- 55 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (2-4C)alquenoilo, (2-4C)alquinilo, NR_vR_w , $\text{C}(\text{O})\text{R}_v$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_v$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}_v$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_w)\text{R}_v$, $\text{N}(\text{R}_w)\text{C}(\text{O})\text{R}_v$, $\text{S}(\text{O})_y\text{R}_v$ (donde y es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_w)\text{R}_v$, $\text{N}(\text{R}_w)\text{SO}_2\text{R}_v$ o $(\text{CH}_2)_z\text{NR}_v\text{R}_w$ (donde z es 1, 2 o 3), en donde R_v y R_w son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo;

- 60 R_6 es seleccionado de H o (1-2C)alquilo;

con la condición de que:

(i) solo uno o dos de A_1 , A_2 y A_3 pueden ser N ;

(ii) A_1 y A_2 ambos no pueden ser CH ;

(iii) cuando R_1 y R_2 son H , A_1 es CH , A_2 es N , A_3 es N , Q es etileno, R_3 es H , R_4 es H , R_6 es H , L es metileno,

- 65 R_5 es: fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-

etoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 4-metilsulfanil-fenilo, 4-fluorofenilo, 2-furanilo, 5-(4-morfolinilometil)-2-furanilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 1,3-benzodioxil-5-ilo, o 1-[(3-clorofenil)metil]-4-piperidinilo; entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo;

(iv) cuando R_4 y R_6 son H, R_5 es furanilo y Ar es fenilo, R_m no es S; y

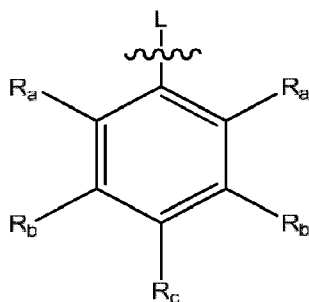
(v) cuando R_1 y R_2 son H, A_1 es CH, A_2 es N, A_3 es N, L es metileno, Q es etileno, R_3 es Me, R_4 es H, R_6 es H, y R_5 es un grupo de Fórmula L_5-W-Z , en donde L_5 está ausente, W está ausente y Z es fenilo; entonces Ar no es fenilo;

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural I definida en la reivindicación 1, con la condición de que cuando R_1 y R_2 son H, A_1 es CH, A_2 es N, A_3 es N, Q es etileno, R_3 es H, R_4 es H, R_6 es H, L es metileno, entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural I definida en la reivindicación 1, con la condición de que cuando R_4 y R_6 son H entonces Ar no es fenilo, furanilo, tiofenilo o parametoxifenilo.

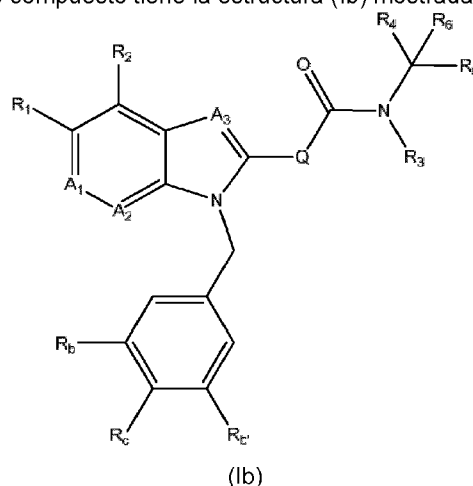
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L es metileno ; o en donde R_a y $R_{a'}$ son H;

o en donde Ar es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por H, fluoro, metilo, CF_3 , OCF_3 , OMe o un grupo de la Fórmula:



en donde R_a , $R_{a'}$, R_b , $R_{b'}$ y R_c son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la estructura (Ib) mostrada a continuación:



en donde A_1 , A_2 , A_3 , Q, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_b , $R_{b'}$ y R_c son como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A_1 es N o C- R_a , en donde R_a es seleccionado de H, halo, (1-2C)alquilo, CF_3 , OMe o OCF_3 ;

o en donde A_2 es N o C- R_b , en donde R_b es seleccionado de H o F;

o en donde A_3 es N o CH.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_b y $R_{b'}$ son seleccionados independientemente de H, fluoro, metilo, OCF_3 o metoxi;

o en donde R_c es seleccionado de es H, halo, hidroxilo, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)fluoroalcoxi, o

R_c es un grupo de la Fórmula:

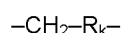


en donde:

L_1 es (1-2C)alquileo o $-O-(1-2C)$ alquileo opcionalmente sustituido por metilo u oxo; y

B es fenilo opcionalmente sustituido con fluoro o metilo.

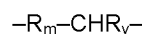
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Q es un grupo de la Fórmula:



en donde:

R_k es CH_2 , NR_l o O, en donde R_l es seleccionado de H o metilo;

o Q es un grupo de la Fórmula:



en donde:

R_m es O, S, SO o SO_2 ; y

R_y es H o metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_1 y R_2 son seleccionados independientemente de H, (1-2C)alquilo, halo, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi; adecuadamente R_1 y R_2 son H, metilo o fluoro; o en donde R_3 es seleccionado de H o (1-4C)alquilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_4 es H, (1-4C)alquilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, amido, ureido, ciclopropilo o ciclobutilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, mercapto, hidroxilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi o (1-4C)fluoroalcoxi; adecuadamente R_4 es (1-4C)alquilo, carboxilo, en donde dicho (1-4C)alquilo, es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, mercapto o hidroxilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R_5 es seleccionado de un grupo de Fórmula:

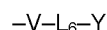


en donde:

L_5 está ausente;

Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, amino, mercapto, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, (1-4C)alquilo, NR_sR_t , $C(O)R_s$, $C(O)OR_s$, $S(O)_yR_s$ (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o

Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



en donde

V está ausente o seleccionado de O o N(R_o) en donde R_o es hidrógeno o metilo;

L_6 está ausente o es un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por metilo u oxo;

Y es seleccionado de fenilo, heteroarilo de 5 miembros, (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, $NR_{aa}R_{bb}$, amino, (1-2C)haloalquilo, OCF_3 o (1-2C)alcoxi, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o metilo;

o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, amino, mercapto, hidroxilo, (1-2C)alquilo, CF₃, OMe o OCF₃.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₅ es un grupo de Fórmula:

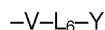


en donde:

L₅ está ausente;

Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o (3-6C)carbociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CF₃, (1-2C)alcoxi, OCF₃, amino, mercapto, hidroxilo, (1-2C)alquilo, NR_sR_t, C(O)R_s, C(O)OR_s, S(O)_yR_s (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_s y R_t son cada uno independientemente seleccionado de H o (1-4C)alquilo; o

Z es opcionalmente sustituido por un grupo de Fórmula:



en donde

V está ausente o seleccionado de O o N(R_o) en donde R_o es hidrógeno o metilo;

L₆ está ausente o es un (1-4C)alquileo opcionalmente sustituido por metilo u oxo;

Y es seleccionado de (3-7C)heterociclilo o amino, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, (1-2C)alquilo, hidroxilo, (1-2C)hidroxialquilo, NR_{aa}R_{bb}, CF₃, OCF₃ o OMe, en donde R_{aa} y R_{bb} son cada uno independientemente seleccionado de H o metilo;

o R₄ y R₅ están unidos de tal manera que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 5 o 6 miembros que se fusiona con un fenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, metilo, CF₃, o OCF₃.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₆ es H o metilo.

14. Un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes:

3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;

3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-tiofen-2-ilmetil-propionamida;

3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-((R)-1-fenil-etil)-propionamida;

3-(3-Bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N-(2-metil-bencil)-propionamida;

N-(3-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-((1 R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxi-indan-1-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-difluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[1-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

3-[3-(4-Bromo-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;

N-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-(4-cloro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

3-[3-(4-Bromo-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-propionamida;

N-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

- N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(S)-Indan-1-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 5 N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)-propionamida;
- N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 10 N-(4-Dimetilamino-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-propionamida;
- 15 N-(1-Piridin-4-il-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-[1-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 20 N-((R)-2-Hidroxi-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(S)-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-propionamida;
- 25 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-Ciclohexilmetil-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- terc-butil éster del ácido 4-(1-{3-[3-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-etil)-piperidina-1-carboxílico;
- 30 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-tiofen-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-propionamida;
- 35 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[1-(4-fluoro-fenil)-3-hidroxi-propil]-propionamida;
- N-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[1-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-propionamida;
- 40 terc-Butil éster del ácido 4-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
- N-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- N-(4-Metoxi-bencil)-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 45 terc-Butil éster del ácido (S)-3-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(S)-indan-1-il-propionamida;
- N-[1-(Tetrahidro-piran-4-il)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 50 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-trifluorometoxibencil)-propionamida;
- N-(4-Dimetilamino-bencil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((1R,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-propionamida;
- N-((S)-1-Ciclopropil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[6-Bromo-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-propionimida)];
- 55 N-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-dimetilamino-bencil)-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-2-hidroxi-1-feniletil)-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-2-hidroxi-2-feniletil)-propionamida;
- terc-Butil éster del ácido (R)-3-({3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
- 60 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-2-hidroxi-2-feniletil)-propionamida;
- 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-propionamida;
- N-Tiazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[6-Bromo-3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-propionimida)];
- 65 N-Ciclohexilmetil-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-piridin-2-il-etil)-propionamida;

- N-[1,3,4]Tiadiazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-metoxi-4-trifluorometoxi-bencil)-
 propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-2-ilmetil-propionamida;
 5 3-[3-(4-Benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-Oxazol-2-il-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Benciloxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 10 N-(5-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-piridin-4-ilmetil-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
 15 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
 20 3-[7-Fluoro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida;
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 25 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(3-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((S)-1-metil-1-fenilbutil)-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 30 3-[6-Fluoro-3-(2-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxibencil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metil-bencil)-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(4-metil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-metil-N-((S)-1-feniletil)-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-propionamida;
 35 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-metil-bencil)-propionamida;
 N-(3,4-Difluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(2-p-tolil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 3-[3-(3-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(4-metoxi-bencil)-propionamida;
 40 3-[3-bencil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-ciclohexilmetil-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-((R)-1-fenil-etil)-propionamida;
 N-isopropilo-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(2-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-(3-metil-bencil)-propionamida;
 45 3-[3-(4-Metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-propionamida;
 N-(3-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(4-Metoxi-bencil)-3-[3-(3-metil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-metoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-metil-propionamida;
 N-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3-[3-(2-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 50 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-
 55 2-il]-propionamida;
 N-[2-Hidroxi-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-
 propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-propil)-propionamida;
 N-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-bencil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-
 60 propionamida;
 N-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-p-tolil-etil)-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 65 N-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-((S)-1-fenil-butyl)-propionamida;

- terc-Butil éster del ácido 4-({3-[3-(4-Trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-propionilamino}-metil)-piperidina-1-carboxílico;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-N-(1-metil-1-fenil-etil)-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-propionamida;
 5 3-[1-(4-Cloro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[5-fluoro-1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[1-(4-Fluoro-bencil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[1-(4-Cloro-bencil)-5-fluoro-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-propionamida;
 10 N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-acetamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida;
 15 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-acetamida;
 20 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfanil]-acetamida (diastereómero 1);
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfanil]-acetamida (diastereómero 2);
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-sulfonil]-acetamida;
 25 N-((R)-2-Hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida;
 N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-acetamida;
 2-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-iloxi]-N-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida;
 N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilsulfanil]-propionamida;
 30 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-hidroxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3-[3-(4-isobutoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 1-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-urea;
 1-[(S)-1-(4-Bromo-fenil)-etil]-3-[3-(4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-urea;
 35 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-urea;
 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-urea;
 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-fenil-etil]-urea;
 1-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-urea;
 1-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-urea;
 40 (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil éster del ácido [3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-carbámico;
 1-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-3-[(S)-1-(3-metoxifenil)-etil]-urea;
 3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil éster del ácido (S)-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-carbámico;
 N-[(S)-1-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 45 N-[(S)-1-[4-((R)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 50 N-[(S)-1-[4-[1,4]Diazepan-1-il-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((cis)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-etil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 55 N-[(S)-1-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 60 N-[(S)-1-[4-((S)-Pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-etil]-propionamida;
 65 N-[(S)-1-(4-Azepan-1-il-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

- 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(3-trifluorometil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(4-Fluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperidin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((S)-pirrolidin-3-ilamino)-fenil]-etil]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-[4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil]-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-[1,4]Diazepan-1-il-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxibencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-[4-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etil]-propionamida;
 Ácido (R)-ciclohexil-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-acético;
 Ácido (R)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico;
 Ácido (R)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometil-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico;
 Ácido (R)-2-{3-[3-(4-Difluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-3-fenil-propiónico;
 Ácido (R)-2-{3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-3-fenil-propiónico;
 Ácido (S)-3-fenil-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico;
 Ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-{3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionilamino}-propiónico;
 Ácido (R)-2-(3-{3-[(S)-1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-propionilamino)-3-fenil-propiónico;
 Ácido (R)-3-fenil-2-[3-(3-tiofen-2-ilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-propionilamino]-propiónico;
 N-((R)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-((S)-1-Hidroximetil-2-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-Hidroximetil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etil]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Dietilaminometil-fenil)-etil]-3-[3-(3,4-difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 3-[3-(3,4-Difluoro-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-N-[(S)-1-(4-dimetilaminometil-fenil)-etil]-propionamida;
 N-((R)-2-Mercapto-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-((R)-2-Amino-1-fenil-etil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Metoxi-fenil)-etil]-3-[6-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-3-[3-(4-fluoro-bencil)-6-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;
 N-(1-Ciclopropanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida;

N-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-3-[3-(4-trifluorometoxi-bencil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-propionamida.

- 5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1.
- 10 16. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en terapia, en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1.
- 15 17. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1; adecuadamente el trastorno proliferativo es un trastorno proliferativo benigno.
- 20 18. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en el tratamiento del cáncer, en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1.
- 25 19. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en el tratamiento de la fibrosis, en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1; adecuadamente en donde la fibrosis es seleccionada de fibrosis de pulmón (por ejemplo, pulmonar), fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis cutánea.
- 30 20. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en el tratamiento de inflamación, dolor, diabetes mellitus, hipertensión, aterosclerosis, trombosis, enfermedad obstructiva uretral, hepatitis B y C y/o pruritus, en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1.
- 35 21. Una combinación de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde los compuestos de la reivindicación 1 no están limitados por la condición (iii) mencionada en la reivindicación 1, con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el uso en el tratamiento del cáncer, inflamación, dolor, diabetes mellitus, hipertensión, aterosclerosis, trombosis, enfermedad obstructiva uretral, fibrosis, hepatitis B y C y/o prurito.

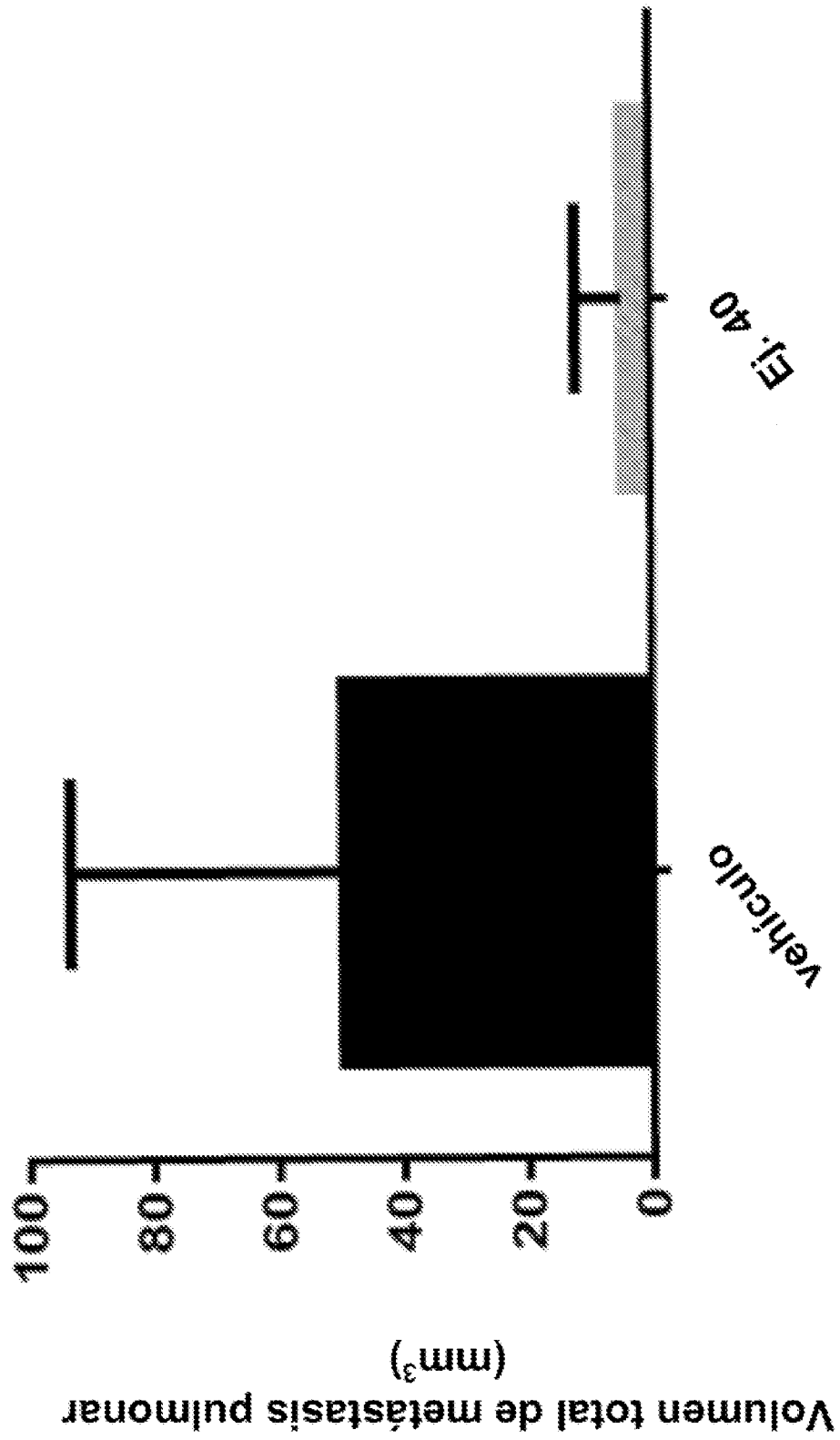


Figura 1

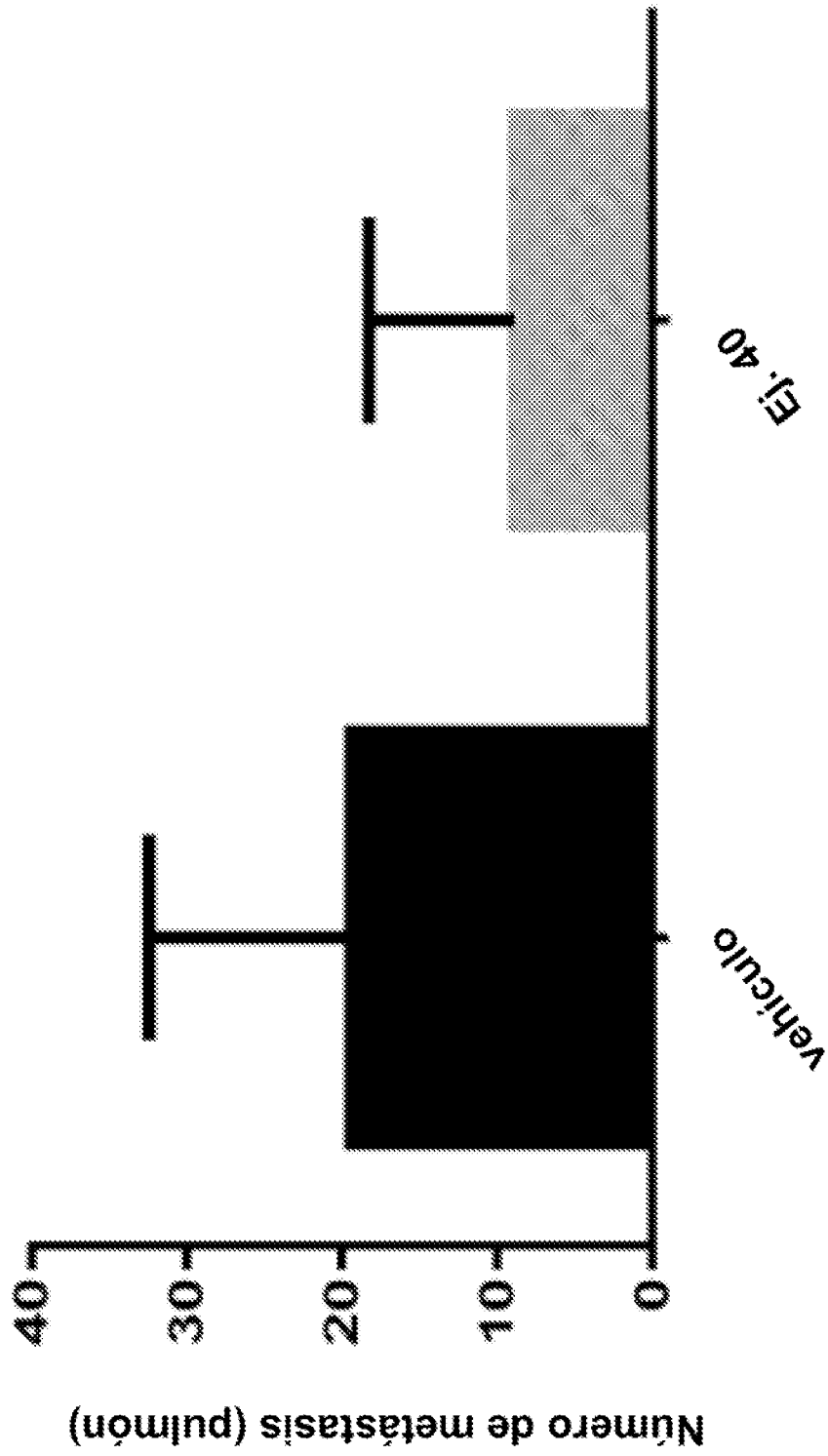


Figura 2

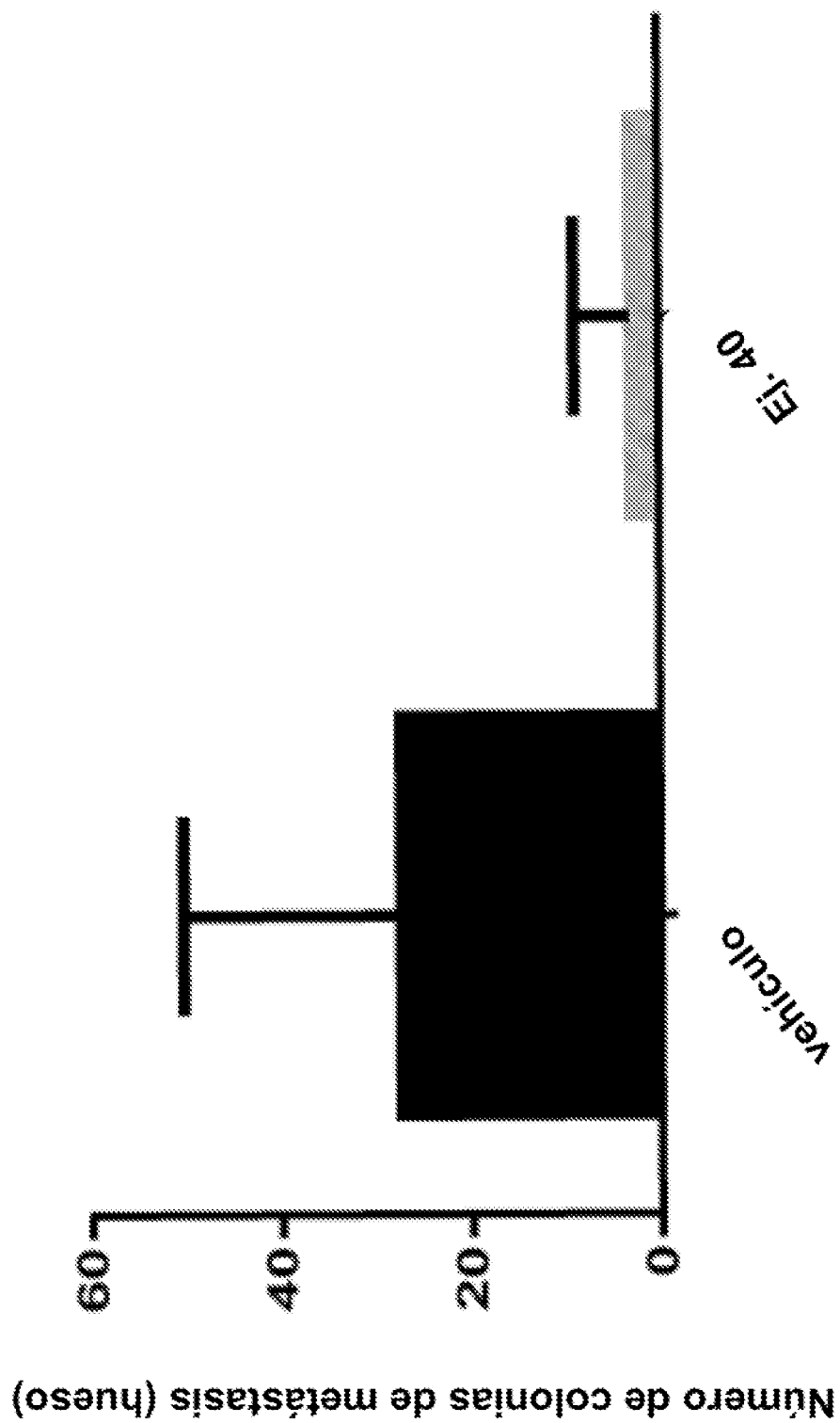


Figura 3