

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 813**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2006 E 06820620 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 1963315**

54 Título: **Inhibidores de enzimas**

30 Prioridad:

22.12.2005 GB 0526169

20.10.2006 GB 0620884

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

15.01.2015

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(100.0%)**

**Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB**

72 Inventor/es:

**BAVETSIAS, VASSILIOS;
MACDONALD, EDWARD y
LINARDOPOULOS, SPYRIDON**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 526 813 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de enzimas

- 5 Esta invención se refiere a compuestos de imidazopiridina que inhiben a miembros de la familia de enzimas de la aurora quinasa y a su uso y en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, incluyendo cáncer, e inflamación.

Antecedentes de la invención

- 10 En las células eucariotas el ADN está empaquetado con histonas, para formar la cromatina. Aproximadamente 150 pares de bases de ADN se enrollan dos veces alrededor de un octámero de histonas (dos de cada una de las histonas 2A, 2B, 3 y 4) para formar un nucleosoma, la unidad básica de la cromatina. La estructura ordenada de la cromatina necesita ser modificada con el fin de permitir la transcripción de los genes asociados. La regulación transcripcional es clave para la diferenciación, proliferación y apoptosis, y está, por lo tanto, estrechamente controlada. El control de los cambios en la estructura de la cromatina (y por lo tanto de la transcripción) está mediado por modificaciones covalentes de las histonas, más notablemente de las colas del terminal N. Las modificaciones covalentes (por ejemplo, metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación) de las cadenas laterales de los aminoácidos están mediadas enzimáticamente (una revisión de las modificaciones covalentes de las histonas y su papel en la regulación transcripcional se puede encontrar en Berger SL 2001 Oncogene 20, 3007-3013; véase Grunstein, M 1997 Nature 389, 349-352; Wolffe AP 1996 Science 272, 371-372; y Wade PA et al. 1997 Trends Biochem Sci 22, 128-132 para las revisiones de la acetilación y transcripción de la histona).

- Las aurora quinastas son una familia de serina/treonina quinastas que han sido identificadas como reguladoras clave del proceso de la división celular mitótica (Bischoff y Plowman, 1999 Trends Cell Biol 9, 454-459) que puede convertirse en desreguladas en el cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas (Warner et al, 2003, Mol Can Ther 2, 589-595). Los tres miembros de esta familia identificados hasta el momento se conocen como Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C. Las células eucariotas superiores típicamente expresan dos o más Aurora quinastas. Se ha demostrado que la inhibición de la Aurora B afecta varias facetas de la mitosis incluyendo la fosforilación de la histona H3, la segregación cromosómica y la citoquinesis. Las Aurora A y C se localizan para ahusar los polos siendo requerida la Aurora A para la formación del huso bipolar en una cantidad de sistemas (Giet y Prigent, 1999, J. Cell. Sci, 11, 3591-3601). Se ha demostrado que la Aurora A y B se sobreexpresan en un cierto número de cánceres humanos y su sobreexpresión en células *en vitro* conduce a la transformación, anormalidades y aneuploidía del centrosoma (Bischoff et al, 1998, EMBOJ. 17, 3052). Se ha demostrado que las células que sobreexpresan Aurora A forman tumores en ratones atímicos. Las observaciones contenidas en estos manuscritos sugieren que el aumento de actividad de la Aurora quinasa puede servir para promover el desarrollo tumoral al proporcionar una ventaja de crecimiento o mediante la inducción de la inestabilidad genética y que la inhibición de la Aurora quinasa debe tener un beneficio terapéutico en el cáncer.

Inhibidores de la Aurora quinasa.

- 40 Se conocen varias clases estructurales de inhibidores de aurora quinasa, véase por ejemplo las publicaciones internacionales Nos. WO 02/00649, WO2004/000833, WO 03/055491, WO 2004/058752, WO 2004/058781, WO 04105765, WO 05004872, WO 04113324, US6143764 y US 2004/0049032, pero la anterior no es de ninguna manera una lista exhaustiva.

Breve descripción de la invención

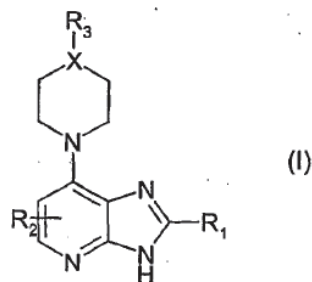
- 45 Esta invención pone a disposición otra clase de inhibidores de la aurora quinasa, y proporciona lo necesario para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas de células, incluyendo el cáncer y la artritis reumatoide. Los compuestos de la invención son imidazopiridinas sustituidas.
- 50 La solicitud internacional de patente No. WO 2004/016611 se refiere a derivados de imidazopiridina que se dice que son inhibidores de la quinasa inducible de células T (ItK) y por lo tanto son valiosas en el tratamiento de condiciones en las que la inhibición de la actividad de ItK es beneficiosa. Los inhibidores de la aurora quinasa de la presente invención tienen combinaciones de sustitución en el anillo piridina fusionado del andamiaje de imidazopiridina, cuyas combinaciones no se describen específicamente en el documento WO 2004/016611.
- 55 La solicitud de patente estadounidense publicada No. 20060189617 se refiere también a imidazopiridinas que son antagonistas de la hormona de liberación de gonadotropina (GnRH), y dice que es útil en el tratamiento de los trastornos relacionados con las hormonas sexuales incluyendo los cánceres relacionados con la hormona. Los inhibidores de la aurora quinasa de la presente invención difieren en estructura de aquellos de la solicitud 20060189617 entre otras cosas en la identidad de los sustituyentes en el anillo de piridina fusionado. La solicitud internacional de patente No. WO 01/96336 se

refiere a derivados de imidazopiridina que dice que son inhibidores de la 15-lipoxigenasa. Los inhibidores de la aurora quinasa de la presente invención tienen combinaciones de sustituyentes no divulgados en esa publicación.

Descripción detallada de la invención

5

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo:



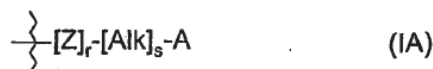
10

en donde

X es -N-, -CH₂-N-, -CH₂-CH-, o -CH-;

15

R₁ es un radical de fórmula (IA)



20

en donde

Z es -CH₂-, -NH-, -O-, -S(O)- S, SO₂ o un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico divalente que tiene 3-7 átomos en el anillo;

25

Alk es un radical alquileo C₁-C₆ divalente opcionalmente sustituido;

A es un hidrógeno o un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 5-7 átomos en el anillo;

30

r, s y t son independientemente 0 o 1, siempre y cuando A sea hidrógeno entonces al menos uno de r y s es 1;

R₂ es halógeno, -CN, -CF₃, -OCH₃, o ciclopropilo; y

R₃ es un radical de fórmula (IB)



35

en donde

Q es hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico monocíclico con 5 o 6 átomos en el anillo;

40

Z¹ es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -SO₂NH-, -NH₂SO₂-, NHC(=O)NH-, -NH(C=S)NH-, o -N(R₄)- en donde R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo, o bencilo; y

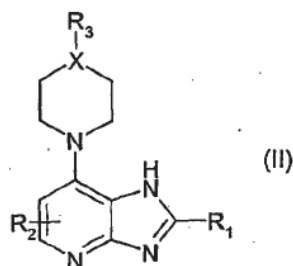
45

Alk¹ y Alk² son, independientemente, radicales alquileo C₁-C₃ divalentes opcionalmente sustituidos; y

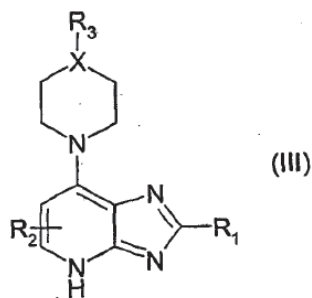
m, n y p son independientemente 0 o 1.

Los compuestos (I) de la invención existen en dos formas tautómeras una de las cuales se muestra en la fórmula (I), la otra es mostrada en la fórmula (II):

5



Una tercera forma tautomérica posible se muestra en la fórmula (III):



10

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) y todos los tautómeros de los mismos, así como mezclas de los mismos en cualquier proporción. Las referencias a compuestos de fórmula (I) en el presente documento deben ser tomadas como incluyendo referencias a compuestos de fórmula (II) y (III) y mezclas de los mismos.

15

A pesar de que la definición anterior incluye potencialmente moléculas de alto peso molecular, es preferible, en línea con los principios generales de la práctica de la química medicinal, que los compuestos con los que está relacionada esta invención deben tener pesos moleculares de no más de 600, y los sustituyentes R₁-R₃ se puede seleccionar en consecuencia.

20

En otro aspecto amplio, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o un N-óxido, sal, hidrato o solvato del mismo en la preparación de una composición para inhibir la actividad de una enzima Aurora quinasa, aurora-A y / o Aurora-B y / o C Aurora.

25

Los compuestos con los que está relacionada la invención pueden ser utilizados para la inhibición de la actividad de la aurora quinasa, tales como la actividad de aurora-A y/o aurora-B, y/o aurora C, *ex vivo* o *in vivo*.

30

En un aspecto de la invención, se pueden usar los compuestos de la invención en la preparación de una composición para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular, por ejemplo la proliferación de células cancerosas y enfermedades autoinmunes.

35

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de los tipos de enfermedades anteriores, que comprende administrar a un sujeto que sufre dicha enfermedad una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente.

40

Terminología

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo (C_a-C_b)" en donde a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a hasta b átomos de carbono. Por lo tanto, cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

40

Tal como se usa aquí, el término "radical alquileno (C_a-C_b) divalente" en donde a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a hasta b átomos de carbono y dos valencias no satisfechas.

5 Tal como se utiliza aquí, el término no calificado "carbocíclico" se refiere a un radical mono, bi o tricíclico que tiene hasta 16 átomos en el anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical parabocíclico monocíclico saturado que tiene 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

10 Tal como se utiliza aquí, el término no calificado "arilo" se refiere un radical aromático carbocíclico mono, bi o tricíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos que están directamente enlazados por un enlace covalente. Ilustrativo de tales radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.

15 Tal como se utiliza aquí, el término no calificado "heteroarilo" se refiere a un radical aromático mono bi o tricíclico, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están directamente enlazados mediante un enlace covalente. Ilustrativos de tales radicales son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzoisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo; triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

25 Tal como se utiliza aquí, el término no calificado "heterocíclico" o "heterocíclico" incluye "heteroarilo" como se definió anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático mono, bi o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está enlazados covalentemente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Ilustrativos de tales radicales son grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo; piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

30 A menos que se especifique lo contrario en el contexto en que se produce, el término "sustituido" como se aplica a cualquier unidad estructural aquí significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales independientemente puede ser, por ejemplo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) incluyendo metilendioxi y etilendioxi, hidroxilo, hidroxilo alquilo (C_1-C_6), mercapto, mercapto alquilo (C_1-C_6), alquiltio (C_1-C_6), fenilo, heterocíclico monocíclico, bencilo, fenoxi, halo (incluyendo flúor, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo ($-CN$), oxo, -
35 $COOH$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$, $-SO_2NHR^A$, $-CONR^AR^B$, $-SO_2NR^AR^B$, $-NH_2$, $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-OCONH_2$, $-OCONHR^A$, $-OCONR^AR^B$, $-NHCOR^A$, $-NHCOOR^A$, $-NR^BCOOR^A$, $-NHSO_2OR^A$, $-NR^BSO_2OH$, $-NR^BSO_2OR^A$, $-NHCONH_2$, $-NR^ACONH_2$, $-NHCONHR^B$, $-NR^ACONHR^B$, $-NHCONR^AR^B$, o $-NR^ACONR^AR^B$ en donde R^A y R^B son independientemente un alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, bencilo o heterocíclico monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, o R^A y R^B cuando están unidos al mismo nitrógeno puede, junto con ese nitrógeno, formar un anillo de 4
40 a 6 miembros que contiene ese nitrógeno, tal como un anillo de morfolina, tiomorfolina, piperidina o piperazina. Un "sustituyente opcional" puede ser uno de los grupos sustituyentes anteriores.

45 Tal como se utiliza aquí, el término "sal" incluye la adición de base, adición de ácido y sales cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroxiometil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Aquellos compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácidos hidrohálidos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico y
50 similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico, y mandélico y similares.

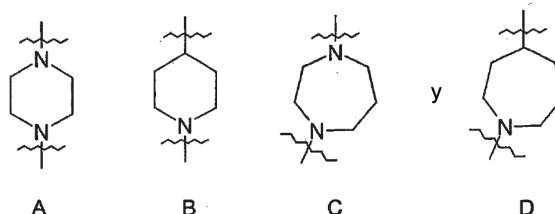
55 Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o potenciales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir como una serie de diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos estos diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Sustituyentes variables

60 En los compuestos a los que se refiere la invención, pueden estar presentes las siguientes características estructurales en cualquier combinación compatible:

El anillo que contiene X

5 Como se definió anteriormente, X es -N-, -CH₂N-, -CH₂-CH-, o -CH-, es decir el anillo que contiene X se selecciona de los radicales A-D:



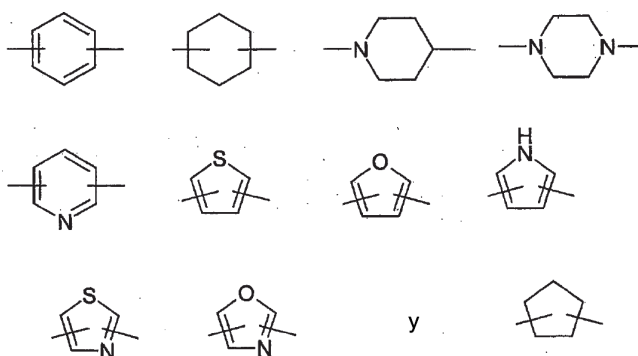
10 Ahora, se prefiere que X sea -N- (es decir que el anillo que contiene X sea un anillo A de piperazina).

El grupo R₁

El grupo R₁ es un radical de fórmula (IA)



15 En R₁, Z (cuando está presente) puede ser, por ejemplo, un radical divalente seleccionado de:



20 También en R₁₀ Alk (cuando está presente) puede ser, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en Alk incluyen un grupo amino primario, secundario o cíclico.

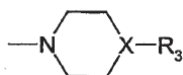
25 En un subgrupo de compuestos (I), en el sustituyente R₁, r es 0 o 1, s es 1 y A es hidrógeno. En este subgrupo, Alk puede estar sustituido en un carbono terminal por un grupo amino primario, secundario o cíclico. Por ejemplo, Alk puede estar sustituido por -NR₅R₆ en donde R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, o R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros. En este último caso R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, o morfolina.

30 En otro subgrupo de compuestos (I), en el sustituyente R₁, r y s son ambos 0, y A es fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En este subgrupo, el anillo A de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido, por ejemplo, por un grupo -(CH₂)_vNR₅R₆ en donde v es 0, 1, 2, 3 o 4, especialmente 1 o 2, y R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ tal como metilo o etilo, o R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros. En este último caso, R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o de pirazol. Alternativamente, el anillo A de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido por un grupo -O(CH₂)_vNR₅R₆ en donde v es 0, 1, 2, 3 o 4, y R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, tal como metilo o etilo, o R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina o de pirazol. En otras alternativas dentro de este subgrupo, el anillo A de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido por un grupo -OCH₃, o -O(CH₂)₂OH. En

general, en este subgrupo, el anillo A de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido con un sustituyente opcional que se reconoce como un sustituyente de solubilización en la química medicinal.

5 El grupo R₂

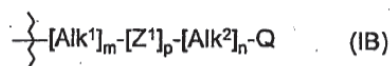
En un subgrupo de compuestos (I) de acuerdo con la invención R₂ está unido al átomo de carbono que no forma puente adyacente al grupo:



10 En los compuestos (I), incluyendo los subgrupos anteriormente identificados, R₂ se puede seleccionar de -CN, -CF₃, -OCH₃, ciclopropilo, y halógeno, en particular Cl y Br.

El grupo R₃

15 El sustituyente R₃ en los compuestos de la invención es un radical de fórmula (IB) como se definió anteriormente:



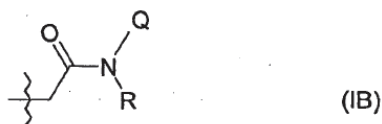
En el grupo R₃:

20 Q puede ser, por ejemplo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, u oxadiazolilo opcionalmente sustituidos.

Alk¹ y Alk² pueden ser seleccionados independientemente de entre -CH₂-, -CH₂CH₂- opcionalmente sustituidos y -CH₂CH₂CH₂- es un radical de fórmula (IB).

25 Z¹ puede ser -N(R₄)- en donde R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, por ejemplo, metilo o etilo, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, o bencilo, y un átomo de carbono adyacente de Alk¹ o Alk² puede estar sustituido con oxo, en el que R₃ incluye un enlace amido o amido inverso.

30 En un subgrupo actualmente preferido de compuestos de la invención R₃ tiene la fórmula (IB):

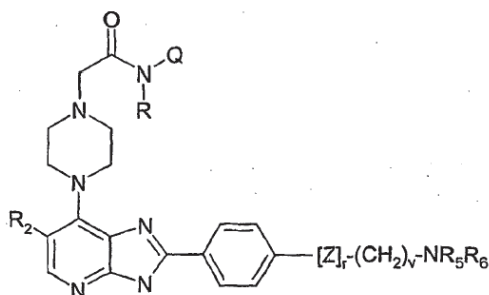


35 en donde Q es como se define en relación con la fórmula (I), y R es hidrógeno o metilo. En otro subgrupo actualmente preferido de compuestos de la invención, el radical R₃ tiene la fórmula (IC):



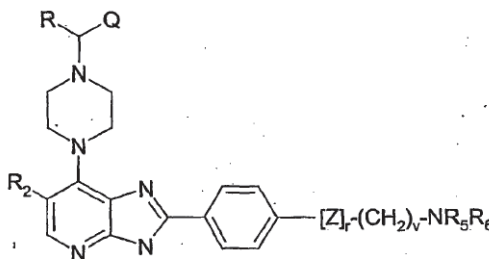
40 en donde Alk¹ y Q son como se define en relación con la fórmula (I). En este último subgrupo, Alk¹ puede ser, por ejemplo -CH(R)-, -CH(R)CH(R)-, o -CH(R)CH(R)CH(R)- en donde cada R es independientemente hidrógeno o metilo. Ejemplos específicos de Alk¹ son -CH₂- o -CH(CH₃)-. En ambos subgrupos, Q puede ser seleccionado de, por ejemplo, fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo y piridilo opcionalmente sustituidos. En el subgrupo donde R₃ tiene la fórmula (IB), se prefieren actualmente los casos en los que Q es tiazol-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, fenilo o 3-clorofenilo. En el caso en donde R₃ tiene la fórmula (IC), los casos en los que Q es fenilo, 4-clorofenilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-5-ilo o 2 -metiltiazol-4-ilo son actualmente preferidos.

45 Por lo tanto, teniendo en cuenta las preferencias estructurales anteriormente descritas, una clase de compuestos de la invención tiene fórmula (ID):



(ID)

5 en donde R es hidrógeno o metilo; R₂ es cloro o bromo; Q es tiazol-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, fenilo o 3-clorofenilo; Z es -O-; r es 0 o 1; v es 1, 2, o 3; y R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, o R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo o piperazinilo, estando este último opcionalmente sustituido en el segundo nitrógeno; y otra clase de compuestos de la invención tiene la fórmula (IE):



(IE)

10 en donde R es hidrógeno o metilo; R₂ es cloro o bromo; r es 0 o 1; v es 1, 2, o 3; y R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, o R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo o piperazinilo, estando el último opcionalmente sustituido en el segundo nitrógeno, y Q es fenilo, 4-clorofenilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo, pirimidin-5-ilo o 2-metiltiazol-4-ilo.

15 Los compuestos específicos de la invención incluyen aquellos de los ejemplos presentados aquí.

15

Síntesis

20 Existen múltiples estrategias de síntesis para la síntesis de los compuestos (I) con los que se relaciona la presente invención, pero todos se basan en la química conocida, que es conocida por el químico de síntesis orgánica. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura estándar y son bien conocidos por aquellos capacitados en la técnica. Fuentes bibliográficas típicas son "Advanced organic chemistry", 4ta Edición (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2da Edición (Wiley), R. C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2da Edición (Pergamon), A. R. Katritzky, artículos de revisión tal como los que se encuentran en "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", o fuentes bibliográficas primarias identificadas por búsquedas bibliográficas estándar en línea o de fuentes secundarias, tales como "Chemical Abstracts" o "Beilstein".

25

30 Por ejemplo, un método de síntesis de los compuestos implica la reacción de un compuesto (IV) o (V) con un aldehído R₁CHO, bajo condiciones para la formación del anillo de imidazo fusionado de compuestos (I). Los detalles de tales condiciones aparecen, por ejemplo, en los ejemplos aquí.

30

disponibles de la invención, e indican sus actividades inhibitoras de aurora quinasa:

Comentarios experimentales generales

5 Se utilizaron materiales de partida, reactivos y disolventes secos comercialmente disponibles tal cual fueron suministrados. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice 60 de Merck (0,025-0,04 mm). La cromatografía en columna se realizó también en una unidad personal FlashMaster usando columnas de sílice Flash Isolute o un sistema de purificación Biotage SP1 usando cartuchos de sílice Biotage Flash. Se realizó cromatografía de intercambio iónico usando cartuchos Flash Isolute SCX-II ácidos. Se registraron los espectros de RMN ¹H en un equipo Bruker Avance dpx250 o un
10 Bruker Avance-500. Se prepararon las muestras como soluciones en un disolvente deuterado y se hace referencia al pico interno adecuado del disolvente no deuterado o tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se registraron en ppm (δ) campo abajo del tetrametilsilano. Se registraron los espectros de LC-MS en un LCT de Aguas con un módulo de separaciones Aguas Alliance 2795, usando una columna C₁₈ Phenomenex Gemini y cualquiera de las condiciones siguientes:

15 Método A (10 minutos) - masa nominal, la inyección de LC con un gradiente de 10 minutos (MeOH y ácido fórmico al 0,1%), ionización positiva y un volumen de inyección de 3 μL. Columna: columna C₁₈ Phenomenex Gemini (5 micras, 50 x 4,6 mm)
Método B (6 minutos) - masa nominal, la inyección de LC con un gradiente de 6 minutos (MeOH y ácido fórmico al 0,1%), ionización positiva y un volumen de inyección de 2 μL. Columna: columna C₁₈ Phenomenex Gemini (3 micras, 30 x 4,6 mm).
20 Si no se indicó el método, entonces se siguió el Método A.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron usando la anterior puesta a punto instrumentales y las siguientes condiciones:

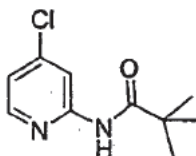
25 Masa exacta, la inyección de LC con un gradiente de 10 minutos (MeOH ácido fórmico al 0,1%), ionización + ve y un volumen de inyección de 4 μL. Columna: columna C₁₈ Phenomenex Gemini (5 micras, 50 x 4,6 mm)

GC-MS: Instrumento: Thermo Finnigan TraceGC con las especificaciones del método de ionización de Polaris Q Mass: Cl (metano); Gas de arrastre: Helio; Columna: Phenomenex Zebron (longitud: 15 m, d.i.: 0,25 mm, espesor: 0,25 μM); Las temperaturas de funcionamiento: 80-300 ° C

30 Ejemplo 1

Paso 1

35 4-Cloro-2-trimetilacetamidopiridina

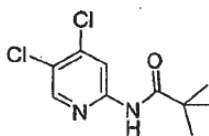


40 Este compuesto se preparó según lo reportado por K.S. Gudmundsson et al, Synthetic Communications 1997, 27(5), 861-870: A una solución agitada de 2-amino-4-cloropiridina (0,723 g, 5,62 mmol) en piridina anhidra (2,8 ml) se le añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (1,02 g, 8,46 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4,5 h bajo una atmósfera de argón, luego se dividió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml), y se lavaron los orgánicos combinados con NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 50 g. La elución con 20% acetato de etilo en hexanos y 25% acetato de etilo en hexanos produjo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,880 g, 74%); RMN ¹H (250 Mz, DMSO-d₆) 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.25 (dd, J = 1.91 Hz, 5.36 Hz, 1H, 5-H), 8.17 (d, J = 1.87 Hz, 1H, 3-H), 8.34 (d, J = 5.35 Hz, 1H, 6-H), 10,09 (s, 1H, CONH);

50 LC - MS (ESI, m/z) 6.91 min - 213,215 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

Paso 2

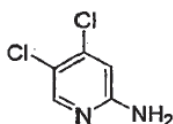
4,5-dicloro-2-trimetilacetamido-piridina



5 Este compuesto se preparó según lo reportado por K.S. Gudmundsson et al, Synthetic Communications 1997, 27(5), 861-870: A una solución agitada de 4-cloro-2-trimetilacetamido-piridina (0,870 g, 4,07 mmol) en acetonitrilo anhidro (11 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (2,72 g, 20,37 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 h luego se añadió más N-clorosuccinimida (0,600 g) y se continuó la agitación a esta temperatura durante 2 h. Luego se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, se removió el disolvente al vacío, y se dividió el residuo entre acetato de etilo (170 ml) y NaOH acuoso al 10% (60 ml). Se lavó la capa orgánica con NaOH acuoso al 10% (60 ml), agua (60 ml), salmuera saturada (60 ml), se secó (Na₂SO₄), y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice (2,3 g) y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 50 g. La elución con 15% de acetato de etilo en hexanos y 20% de acetato de etilo en hexanos produjo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,500 g, 50%); RMN ¹H (250 Mz, CDCl₃) 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 8.05 (s ancho; 1H, CONH), 8.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1 H) (3-H, 6-H).

Paso 3

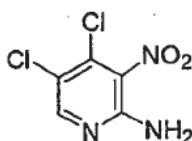
15 2-amino-4,5-dicloropiridina



20 Se calentó una mezcla de 4,5-dicloro-2-trimetilacetamido-piridina (0,500 g, 2,02 mmol) y HCl acuoso (6 N; 9,5 ml) a 100 °C durante 17 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con hielo-agua (~15 ml), y se ajustó el pH de la mezcla hasta -7,0 con NaOH acuoso al 10%. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml), y se secó al vacío sobre P₂O₅. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,284 g, 86%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 6.44 (s, 2H, NH₂, intercambiable con D₂O), 6.64 (s, 1H), y 8.03 (s, 1 H) (3-H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 4.37 min - 163, 165, 167 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂].

Paso 4

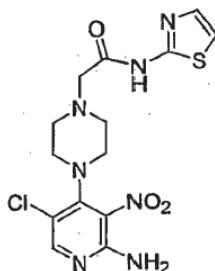
30 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina



35 A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía 2-amino-4,5-dicloropiridina (0,275 g, 1,65 mmol) y enfriado en un baño de hielo se le añadió H₂SO₄ concentrado (2,79 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 min y luego se le añadió gota a gota HNO₃ (70%; 0,186 g). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C (baño de hielo) durante 7 min, luego se calentó hasta 55 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h, se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con hielo-agua (~15 ml) y se ajustó el pH hasta ~7.5 con NaOH acuoso al 10%. Se recolectó el precipitado de color amarillo por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío sobre P₂O₅, luego se absorbió sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con acetato de etilo al 2% en diclorometano produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,090 g, 26%); RMN ¹H (250 Mz, DMSO-d₆) 7.39 (s, 2H, NH₂), 8.39 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 6.54 min - 208, 210, 212 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂].

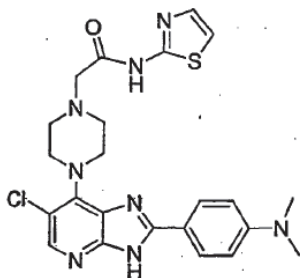
Paso 5

45 2-[4-(2-Amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



5 Se dividió la N-(2-tiazolil)-amida del ácido 2-(piperazin-il)-acético x 2 HCl (0,360 g) entre NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml), diclorometano (5 x 25 ml) y se secaron los orgánicos combinados (Na₂SO₄), y luego se concentraron al vacío para producir 0,165 g de la base libre. Se calentó una mezcla de esta base libre (0,054 g, 0,24 mmol), isopropanol (4,3 ml), y 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,040 g, 0,19 mmol) a 45 °C durante 22 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, se absorbió sobre gel de sílice, y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1) y luego metanol al 5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,041 g, 55%); RMN ¹H (250 Mz, DMSO-d₆) 2.68 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.12 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.38 (s, 2H, NCH₂CO), 6.98 (s, 2H, NH₂, intercambiable con D₂O), 7.23 (d, J = 3.55 Hz, 1 H) y 7.49 (d, J = 3.54 Hz, 1 H) (tiazol 4-H, 5-H), 8.08 (s, 1 H, piridina 6-H); 11.98 (s, 1 H, CONH); LC - MS (ESI, m/z) 4.35 min - 398, 400 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

15 Paso 6
2-{4-[6-Cloro-2-(4-dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il}-N-tiazol-2-il-acetamida

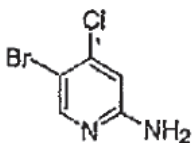


20 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,040 g, 0,10 mmol), etanol (3 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,019 g, 0,13 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1), metanol al 1,5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1) y finalmente metanol al 2% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo pálido (0,005 g, 10%); RMN ¹H (250 Mz, DMSO-d₆) 2.78 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CO); 3.72 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.83 (d, J = 8.79 Hz, 2H, 3,5-ArH o 2,6-ArH), 7.25 (d, J = 3.42 Hz, 1H) y 7.51 (d, J = 3.53 Hz, 1H) (tiazol 4-H, 5-H), 8.03 (d, 3H, J = 9.88 Hz, 3,5-ArH o 2,6-ArH, e imidazo[4,5-b]piridina 5-H); 11.95 (s, 1H, CONH), 13.12 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC - MS (ESI, m/z) 6.17 min - 497, 499 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS Encontrado: 497.1652, calculado para C₂₃H₂₆N₈ClOS (M+H)⁺: 497,1633.

Ejemplo 2

35 Paso 1

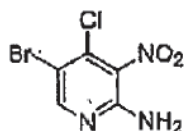
5-Bromo-4-cloro-piridin-2-ilamina



5 A una solución de 2-amino-4-cloropiridina (0,50 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de N-bromosuccinimida (0,730 g, 4,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h luego se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 6:4) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,65 g, 80%); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 6.63 (s, 1H) y 8.16 (s, 1H) (3-H, 6-H).

10 Paso 2

5-Bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina

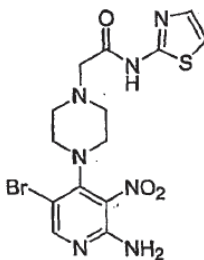


15 Se añadió 5-bromo-4-cloro-piridin-2-ilamida (0,640 g, 3,0 mmol) en porciones a H₂SO₄ concentrado (6 ml) mientras que la temperatura se mantuvo a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a -10 °C durante 15 min. Se calentó luego la solución resultante a 55 °C y se añadió gota a gota HNO₃ (208 µL, 3,2 mmol) mientras se mantuvo la temperatura a 55 °C-60 °C máximo. Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 30 min luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió lentamente en hielo (20 g). Se ajustó el pH en 7 con NaOH acuoso al 40%. Se filtró el producto precipitado, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío sobre P₂O₅ durante 16 h para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,580 g), se purificaron adicionalmente 0,48 g por cromatografía (hexano/acetato de etilo; v/v 7:3) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,287 g); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) 8.29 (s, 1H, 6-H).

20

25 Paso 3

2-[4-(2-Amino-5-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

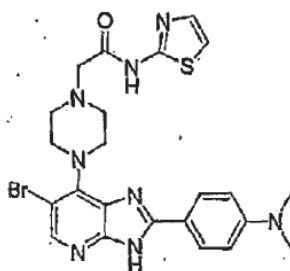


30 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,100 g, 0,39 mmol) e isopropanol (4 ml) se le añadió N-2-tiazolil)-amida del ácido 2-(piperazin-1-il) acético.2HCl (0,124 g, 0,41 mmol) y DIPEA seca (275 µL, 1,58 mmol). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 16 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo v/v 1:1 con metanol al 5% en acetato de etilo) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,144 g, 82%); RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 2:68 (t ancho, J = 4 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.10 (t ancho, J = 4 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.36 (s, 2H, NCH₂CO), 6.95 (s ancho, 2H, NH₂), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H) y 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H) (tiazol 4-H, 5-H), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H), 11.8 (s ancho, 1H, CONH); LC-MS (ESI, m/z) T_R = 4,69 min - 442/444 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

35

40 Paso 4

2-[4-[6-Bromo-2-(4-dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

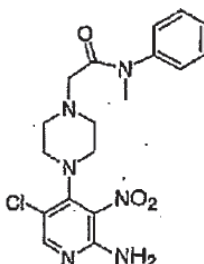


5 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,100 g, 0,22 mmol) y etanol (3 ml) se le añadió 4-dimetilamino benzaldehído (0,044 g, 0,29 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso 1 M (900 μL , 0,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h luego se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo v/v 7:3, y luego metanol al 0,5% a 2% en acetato de etilo) para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,034 g, 27%); RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) 2.77 (m ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.40 (s, 2H, NCH_2CO), 3.67 (m ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) y 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 2,6-ArH y 3,5-ArH, 7.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H) y 7.49 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz) (tiazol 4-H, 5-H), 8.15 (s, 1H, imidazol[4,5-b]piridina 5-H), 11.80 (s ancho, 1H, CONH), 13.12 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC-MS (ESI, m/z) $T_R = 6,0$ min - 541/543 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br $^-$, 100%; ESI-HRMS Encontrado: 541,1203, calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{OSBr}$ (M+H $^+$): 541,1134.

15 Ejemplo 3

Paso 1

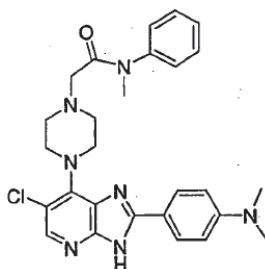
2-[4-(2-Amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-metil-N-fenil-acetamida



20 El método seguido fue el que se utilizó para preparar 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 1, Paso 5), pero usando 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,036 g, 0,17 mmol), isopropanol (4,0 ml), y N-metil-N-fenil-2-piperazin-1-il-acetamida (0,056 g, 0,24 mmol). La elaboración y purificación como se describe para 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida produjo el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (0,039 g, 57%), RMN ^1H (500 Mz, DMSO-d_6) 2.50 (oscurecido por el pico de DMSO, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.96 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 6.94 (s, 2H, NH_2), 7.35 (m, 3H) y 7.42 (m, 2H) (N-Ph), 8.05 (s, 1H, piridina 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 3.30 min - 405, 407 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Cl].

30 Paso 2

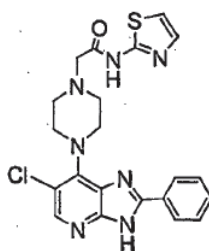
2-[4-[6-Cloro-2-(4-dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-metil-N-fenil-acetamida



5 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-metil-N-fenil-acetamida (0,037g, 0,09 mmol), etanol (3 ml), y 4-dimetilamino-benzaldehído (0,019 g, 0,13 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 6 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se eluyó primero con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1), y luego metanol al 1-2% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo pálido (0,008 g, 18%); RMN ^1H (500 Mz, DMSO- d_6) 2.58 (s, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 3.61 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.82 (d, J = 9.87 Hz, 2H, 3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ o 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 7.30-7.50 (m, 5H, N-Ph), 8.00 (m, 3H, 3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ o 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ e imidazo[4,5-b]piridina 5-H); 13.09 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC - MS (ESI, m/z) 5.10 min - 504, 506 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS Encontrado: 504,2278, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{ClO}$ (M+H) $^+$: 504,2279.

15 Ejemplo 4

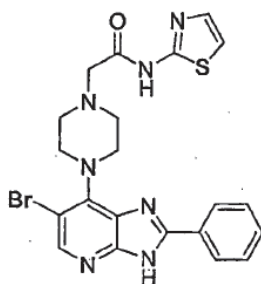
2-[4-(6-Cloro-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



20 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,040 g, 0,10 mmol), etanol (3 ml), y benzaldehído (0,015 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de ditionito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (1M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 6 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con diclorometano al 70% en acetato de etilo y luego metanol al 2% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blancuzco después de trituración con éter dietílico (0,011 g, 24%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.73 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40 (s, 2H, CH_2CO), 3.75 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.23 (d, J = 3.46 Hz, 1H) y 7.49 (d, J = 3.46 Hz, 1H) (tiazol 4-H, 5-H), 8.12 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 7.60 (m, 3H) y 8.19 (d, J = 7.00 Hz, 2H) (ArH), 11.92 (s, 1H, CONH), 13.49 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC- MS (ESI, m/z) T_R = 6.16 min -454, 456 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 454.1230, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OSCl}$ (M+H) $^+$: 454,1217.

Ejemplo 5

35 2-[4-(6-Bromo-2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

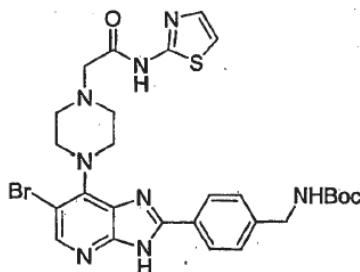


5 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,05 g, 0,11 mmol) y etanol (3 ml) se le añadió benzaldehído (15 μ L, 0,29 mmol) y una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 450 μ L, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 $^\circ\text{C}$ durante 16 h luego se añadieron más benzaldehído (15 mL, 0,29 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso 1 M (450 μ L, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 $^\circ\text{C}$ durante otras 16 h, luego se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (100% diclorometano hasta diclorometano/acetato de etilo 6:4 hasta diclorometano/acetato de etilo 1:1 + metanol al 0,5%) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,033 g, 58%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.80 (s ancho, 4H, piperazina- $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.42 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.24 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.49 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, Tiazol 4-H o 5-H), 7.54 (m, 3H, Ar-H), 8.20 (dd, 2H, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 2,6-Ar-H), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]pirazina 5-H), 11.92 (s ancho, 1 H, NHCO), 13.54 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piperazina NH); LC-MS (ESI, m/z) $T_R = 5.89$ min -498/500 $[(\text{M}+\text{H}^+)]$, patrón isotópico de Br, 100%; ESI-HRMS: Encontrado: 498,0716, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_7\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 498,0712.

15 Ejemplo 6

Ter-butil éster del ácido (4-{6-bromo-7-[4-(tiazol-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-bencil)-carbámico

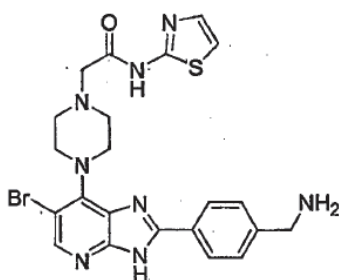
20



25 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,1 g, 0,22mmol) y etanol (5 ml) se le añadió ter-butil N-(4 formilbencil)carbamato (69 mg, 0,29 mmol) y una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 900 μ L, 0,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 $^\circ\text{C}$ durante 16 h luego se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 7:3 + metanol al 0,5% hasta metanol al 2% en acetato de etilo). Se trituró adicionalmente el producto aislado en éter / metanol 9:1, se filtró, y secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,049 g, 34%); RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 1.40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ Boc), 2.89 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.36 (s, 2H, CH_2), 3.86 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.31 (s, 2H, CH_2), 6.95 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 3,5-ArH), 7.41 (1 H, d, $J = 3.6$ Hz, tiazol 4-H o 5-H), 8.02 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2,6-ArH), 8.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piperazina 5-H); LC-MS (ESI, m/z) $T_R = 6.83$ min - 627/629 $[(\text{M}+\text{H}^+)]$, patrón isotópico de Br, 100%; ESI-HRMS Encontrado: 627,1515, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrN}_8\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 627,1501.

35 Ejemplo 7

2-[4-[2-(4-Aminometil-fenil)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

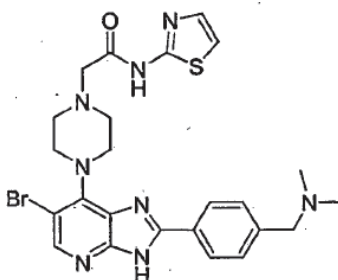


5 Al ter-butil éster del ácido (4-{6-bromo-7-[4-(tiazol-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-bencil)-carbámico (0,053 g, 0,08 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. Se corrió el producto crudo a través de un cartucho SCX de 2 g y se eluyó con NH₃ 0,1 M en metanol para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,046 g, 100%).

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2.78 (t ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.70 (t ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 7.23 (d, 1H, J = 3.4 Hz, Tiazol 4-H o 5-H), 7.49 (d, 1H, J = 3.4 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.50 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2,6-ArH), 8.14 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2,6-ArH), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piperazina 5-H); LC-MS (ESI, m/z) T_R = 3,29 min - 527/529 [(M+H⁺), patrón isotópico de Br, 100%]; ESI-HRMS: Encontrado: 527,0977, calculado para C₂₂H₂₄BrN₈OS (M+H⁺): 527,0977.

15 Ejemplo 8

2-[4-[6-Bromo-2-(4-dimetilaminometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

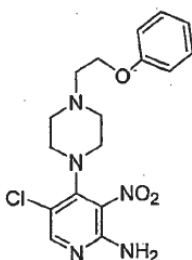


20 A una solución de 2-[4-[2-(4-aminometil-fenil)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,042 g, 0,07 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió formaldehído acuoso al 38% (13 μL, 0,17 mmol) y NaBH₃CN (11 mg, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h luego se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (100% de cloroformo hasta cloroformo / metanol 10:1). Se corrió la fracción aislada a través de un cartucho SCX de 2 g y se eluyó el compuesto con NH₃ 0,1 M en metanol para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,30 g, 68%);

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.78 (t ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂), 3.70 (t ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.23 (d, 1 H, J = 3.6 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.45 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 3,5-ArH), 7.49 (d, 1H, J = 3.6 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 8.14 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-ArH), 8.24 (s, 1 H, imidazo[4,5- b]piperazina 5-H), 11.91 (s ancho, 1 H, CONH), 13.49 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piperazina NH); LC-MS (ESI, m/z) T_R = 3,36 min - 555/557 [(M+H⁺), patrón isotópico de Br, 100%]; ESI-HRMS: Encontrado: 555,1308, calculado para C₂₄H₂₈BrN₈OS (M+H⁺): 555,1290.

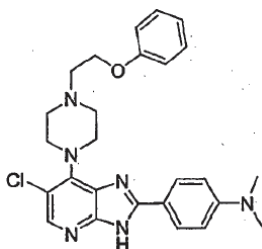
30 Ejemplo 9

35 5-Cloro-3-nitro-4-[4-(2-fenoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina



5 Se calentó una mezcla de 1-(2-fenoxi-etil)-piperazina (0,047 g, 0,23 mmol), isopropanol (4,0 ml), y 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,034 g, 0,16 mmol) a 45 °C durante 18 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, se absorbió sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 10% en diclorometano, acetato de etilo al 20% en diclorometano y finalmente metanol al 1% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:4). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,053 g, 88%); RMN ¹H (500 Mz, DMSO-d₆) 2.62 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.76 (t, J = 5.62 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 3.06 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.09 (t, J = 5.37 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 6.95 (m, 5H, 2-NH₂ y o-ArH y p-ArH), 7.27 (t, J = 11.20 Hz; 2H, m-ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 3,79 min - 378, 380 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

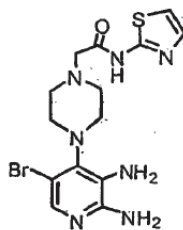
(4-{6-Cloro-7-[4-(2-fenoxi-etil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-fenil)-dimetil-amina



15 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-[4-(2-fenoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (0,037g, 0,10 mmol), etanol (3 ml), y 4-dimetilamino-benzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g, que se había eluido con un gradiente de 1 a 2,5 % de metanol en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,011 g, 23%); RMN ¹H (500 Mz, DMSO-d₆) 2.72 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.79 (t, J = 5.46 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 3.68 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.15 (t, J = 5.70 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 6.82 (d, J = 10,17 Hz, 2H) y 8.00 (d, J = 8.93 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂ y 3,5-C₆H₄-NMe₂) 6.93 (t, J = 6.7 Hz, 1H, p-ArH), 6.99 (d, J = 8.92 Hz, 2H, o-ArH), 7.30 (t, J = 8.16 Hz, 2H, m-ArH), 8.03 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.10 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC - MS (ESI, m/z) 5,57 min - 477, 479 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS: Encontrado: 477,2162, calculado para C₂₆H₃₀N₆OCl (M+H)⁺: 477,2170.

Ejemplo 10

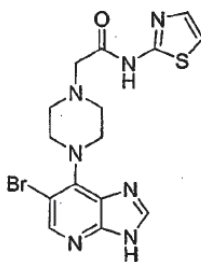
30 2-(4-(2,3-Diamino-5-bromopiridin-4-il)-piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



35 Se agitó una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,200 g, 0,47 mmol),

etanol (6 ml), y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso 1 M (1,8 ml) a 80 °C durante 16 h. Luego se permitió que se enfriara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente; se removieron los solventes al vacío, y se absorbió el residuo sobre gel de sílice. Se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g, y la elución de la columna con un gradiente de metanol (0 a 3%) en acetato de etilo produjo el compuesto del título (0,104 g, 54%); RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) 2.53, 2.70, 2.81, 3.50 (4 x s ancho, 8H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.35 (s, 2H, NCH_2CO), 4.75 (s, 2H, NH_2), 5.60 (s, 2H, NH_2) 7.23 (d, J = 3.46 Hz, 1 H, tiazol 4-H o 5-H), 7.30 (s, 1H, 6-H), 7.48 (d, J = 3.48 Hz, 1 H, tiazol 4-H o 5-H); LC-MS (ESI, m/z): T_R = 1,75 min - 412, 414 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br, 100%].

2-[4-(6-Bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



A 2-[4-(2,3-diamino-5-bromo-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,1 g, 0,24 mmol) en trimetil ortoformiato (3 ml) se le añadió HCl concentrado (20 μL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió HCl concentrado (20 μL), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 16 h, luego se concentró al vacío.

Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo hasta acetato de etilo/metanol 9:1 hasta cloroformo/metanol 9:1). Se corrió la fracción aislada a través de un cartucho SCX de 2 g y se eluyó el compuesto con NH_3 0,1M en metanol para producir el compuesto del título como un sólido vítreo (0,020 g, 20%);

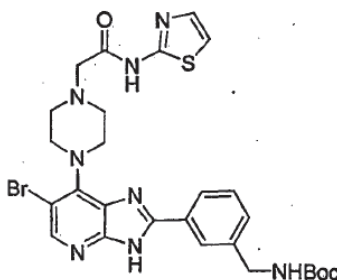
RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) 2.78 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.42 (s, 2H, NCH_2CO), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CN}_2)_2$), 7.23(d, 1 H, J = 3.32 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.49 (1 H, d, J = 3.97 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 8.25 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H);

LC-MS (ESI, m/z): T_R = 3,92 min - 422, 424 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br;

ESI-HRMS Encontrado: 422,0392, calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_7\text{OS}$ (M+H) $^+$: 422,0398.

Ejemplo 11

ter-Butil éster del ácido (3-{6-bromo-7-[4-(tiazol-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-bencil)-carbámico



A la 2-[4-(2-amino-5-bromo-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,1 g, 0,22 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió ter-butyl N-(3-formilbencil)carbamat (69 mg, 0,29 mmol) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso 1 M (900 μL , 0,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h. Se añadieron tert-butyl N-(3 formilbencil)carbamat (20 mg, 0,08 mmol) y Na_2SO_4 acuoso 1 M (200 μL , 0,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 5 h. Se concentró al vacío la mezcla de reacción. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (100 % diclorometano hasta diclorometano/acetato de etilo 1:1 + metanol al 1% hasta metanol al 2% en acetato de etilo). Se trituró adicionalmente el producto aislado en éter, se filtró, y se secó en vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,038 g, 27%);

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.39 (s, 9H, CH_3 Boc), 2.78 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40 (s, 2H, CH_2CO), 3.70 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.22 (d, J = 6.23 Hz, 2H, CH_2NHBOC), 7.24 (d, 1H, J = 3.60 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.37 (d, J = 7.21 Hz, 1H) y 8.02 (d, J = 7.21 Hz, 1H) (4-ArH, y 6-ArH), 7.47 (m, 1H, 5-ArH), 7.49 (d, J = 4.12 Hz,

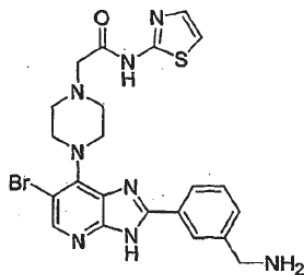
1H, tiazol 4-H o 5-H), 8.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.89 - (s, 1H, CONH), 13.54 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC-MS (ESI, m/z) TR = 6.92 min - 627, 629 [(M+H⁺), patrón isotópico de Br, 100%];
ESI-HRMS Encontrado: 627,1513, calculado para C₂₇H₃₂BrN₈O₃S (M+H)⁺: 627,1501.

5

Ejemplo 12

2-[4-[2-(3-Aminometil-fenil)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



10

Al ter-butil éster del ácido (3-{6-bromo-7-[4-(tiazol-2-ilcarbamoilmetil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-bencil)-carbámico (0,027 g, 0,04 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (0,5 mL) a 0°C. Se le añadió ácido trifluoroacético (0,25 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío. Se corrió el producto crudo a través de un cartucho SCX de 2 g y se eluyó con NH₃ 0,1 M en metanol para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,023 g, 100%);

15

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 2.78 (t ancho, 4H, J = 4.5 Hz, piperazina N(CH₂)₂), 3.41 (s, 2H, NCH₂CO), 3.70 (t ancho, 4H, J = 4.5 Hz, piperazina N(CH₂)₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 7.23 (d, 1 H, J = 3.6 Hz, tiazol 4-H o 5-H), 7.48 (m, 3H, tiazol 4-H o 5-H y 2 ArH), 8.03 (m, 1H, ArH), 8.18 (s ancho, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H);

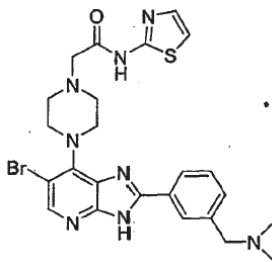
20

LC-MS (ESI, m/z): T_R = 3,39 min - 527, 529 [(M+H⁺), patrón isotópico de Br, 100%]; ESI-HRMS Encontrado: 527,0964; calculado para C₂₂H₂₄BrN₈OS (M+H)⁺: 527,0977.

Ejemplo 13

25

2-[4-[6-Bromo-2-(3-dimetilaminometil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



30

A la 2-[4-[2-(3-aminometil-fenil)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-ilacetamida (0,018 g, 0,03 mmol) en THF (1,5 mL) y metanol (1 mL) se le añadió formaldehído acuoso al 38% (10 μL, 0,07 mmol) y NaBH₃CN (5 mg, 0,07 mmol) en metanol (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron formaldehído acuoso al 38% (10 μL, 0,07 mmol) y NaBH₃CN (5 mg, 0,07 mmol) en metanol (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, luego se concentró al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (100% de cloroformo hasta cloroformo/metanol 95:5) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,017g, 93%);

35

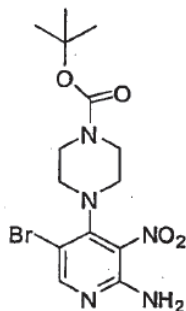
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.78 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.41 (s, 2H, CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, tiazol, 4-H o 5-H), 7.42 (d ancho, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.49 (m, 2H, tiazol 4-H o 5-H y Ar-H), 8.08 (d ancho, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 8.13 (s ancho, Ar-H), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.90 (s ancho, 1H, CONH), 13.52 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

40

LC-MS (ESI, m/z): T_R = 3,43 min - 555, 557 [(M+H⁺), patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS Encontrado: 555,1300; calculado para C₂₄H₂₈BrN₈OS (M+H)⁺: 555,1290.

Ejemplo 14

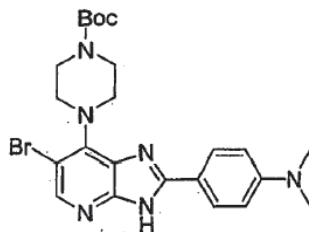
5 ter-Butil 4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato



10 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 1-BOC-piperazina (0,102 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con isopropanol (3 ml). Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,112 g, 56%).

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.42 (s, 9H, C (CH₃)₃), 2.99 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.45 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.02(s, 2H, NH₂), 8.20 (s, 1H, 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 5,00 min - 402, 404 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

ter-Butil éster del ácido 4-[6-bromo-2-(4-dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazina-1-carboxílico



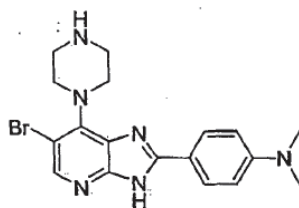
20 Al ter-butil 4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0,5g, 1,2 mmol) en EtOH (20 mL) se le añadió 4-dimetilaminobenzaldehído (0,241g, 1,6 mmol), y Na₂S₂O₄ 1 M (4,7 mL, 4,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 h luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía (100% de diclorometano hasta diclorometano/acetato de etilo 1/1, MeOH al 2% en diclorometano/acetato de etilo 1/1, y MeOH al 2% en CHCl₃). Se trituró el compuesto adicionalmente en diclorometano/metanol 9/1, se filtró y secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido (0,394g, 63% de rendimiento).

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.62 (t ancho, J = 4.8 Hz, 4H, N(CH₂)₂), 3.72 (t ancho, J = 4.8 Hz, 4H, N(CH₂)₂), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 8.07 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H);

30 LC-MS (ESI, m/z): T_R = 9,24 min; 501, 503 - [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS Encontrado: 501,1614, calculado para C₂₃H₃₀BrN₆O₂ (M+H⁺): 501,1613.

Ejemplo 15

35 [4-(6-Bromo-7-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-dimetil-amina



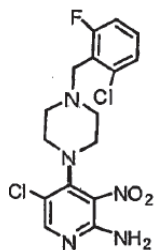
Al ter-butil éster del ácido 4-[6-bromo-2-(4-dimetit amino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazina-1-carboxílico (0,380g, 0,75 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0°C se le añadió lentamente TFA (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 30 min. Se añadió TFA (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se evaporó TFA conjuntamente con CH₃CN. Se corrió el producto crudo a través de un cartucho SCX de 5 g y se eluyó con NH₃ 0,1 M en metanol. Se trituró adicionalmente el compuesto en éter/metanol 9/1 para producir el compuesto del título como un sólido (0,228 g, 75%);

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.95 (t ancho, 4H, J = 4.8 Hz, N(CH₂)₂), 3.56 (t ancho, 4H, J = 4.8 Hz, N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H).

LC-MS (ESI, m/z): T_R = 4,08 min - 401, 403 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS Encontrado: 401,1085, calculado para C₁₈H₂₂BrN₆ (M+H⁺): 401,1089.

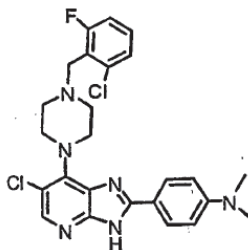
Ejemplo 16

5-Cloro-4-(4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



Se calentó una mezcla de 1-(2-cloro-6-fluorobencil)piperazina (0,063 g, 0,28 mmol), isopropanol (4,3 ml), y 2-amino- 4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,042 g, 0,20 mmol) a 45 °C durante 22 h. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se eluyó primero con éter de petróleo al 30% a 60-80 °C, y luego acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,050 g, 62%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.56 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.01 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (s, 2H, 2-NH₂), 7.23 (t, J = 8.91 Hz, 1 H) y 7.38 (m, 2H) (ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 4,85 min - 400, 402, 404 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂].

4-(6-Cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina

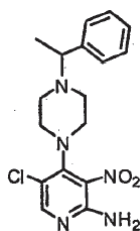


A una mezcla de 5-cloro-4-(4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,045g, 0,11mmol), etanol (3.2 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,022 g, 0,15 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 6 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo

que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g, que se había eluido con éter dietílico/diclorometano (v/v; 1:1). Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,09 g, 16%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.68 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.63 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.70 (s, 2H, NCH₂), 6.80 (d, J = 8.56 Hz, 2H) y 8.00 (d, J = 8.55 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂) 7.26 (t, J = 9.78 Hz, 1H) y 7.40 (m, 2H) (ArH), 8.03 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.12 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC - MS (ESI, m/z): 6,54 min - 499, 501, 503 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂]; ESI-HRMS: Encontrado: 499,1587, calculado para C₂₅H₂₆N₆Cl₂F (M+H)⁺: 499,1580.

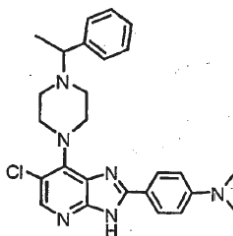
10 Ejemplo 17

5-Cloro-3-nitro-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



15 El método seguido fue el que se utilizó para preparar 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 1, paso 5), pero usando 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,034 g, 0,16 mmol), isopropanol (3,5 ml), y 1-(1-feniletil)piperazina (0,048 g, 0,25-mmol). La purificación del producto crudo sobre una columna Isolute de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano como eluyente (10 a 20%) produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,047 g, 81%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.40 (s ancho), y 2.53 (s ancho, oscurecido por el pico de DMSO) (4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.03 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂); 3.45 (m, 1H, NCHCH₃), 6.98 (s, 2H, 2- NH₂), 7.25 (m, 1H) y 7.32 (m, 2H) (ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z): 3,37 min - 362, 364 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

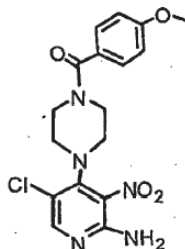
25 4-(6-cloro-7-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



30 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,038g, 0,10 mmol), etanol (3, ml), y 4-dimetilamino-benzaldehído (0,023 g, 0,15 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 6 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g, que se había eluido con metanol al 2,5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se suspendió el sólido obtenido de color amarillo en diclorometano (2 ml), y luego se le añadió una solución de HCl en metanol (1,25 M; 0,8 ml). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 1 min, y luego se le añadió éter dietílico. Se recolectó el precipitado de color amarillo por filtración, se lavó con éter para producir el compuesto del título como una sal clorhidrato. (0,013 g); RMN ¹H (500 Mz, CD₃OD) 1.90 (d, J = 5.43 Hz, 3H, CHCH₃), 3.43 (m), 3.96 (m), 4.12 (m) (8H, piperazina N(CH₂)₂), 3.21 (s, 6H; N(CH₃)₂), 4.65 (m, 1H, NCHCH₃), 7.14 (d, J = 7.30 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 7,32 Hz, 2H) (3,5- C₆H₄-NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂) 7.55 (m, 3H) y 7.66 (m, 2H) (ArH), 8.41 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC - MS (ESI, m/z): 5,32 min -461, 463 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS: Encontrado: 461,2214, calculado para C₂₆H₂₉ClN₆ (M+H)⁺: 461,2220.

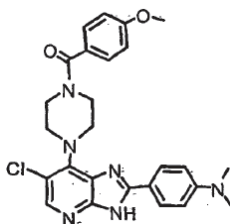
Ejemplo 18

45 (4-(2-Amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona



5 El método seguido fue el que se utilizó para preparar 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 1, paso 5), pero usando 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,034 g, 0,16 mmol), isopropanol (3,0 ml), y (4-metoxifenil)(piperazin-1-il)metanona (0,055 g, 0,25 mmol). La purificación del producto crudo sobre una columna de sílice Isolute usando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano como eluyente (10 a 30%) produjo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,038 g, 61%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.13 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.06 (d, J = 8.27 Hz, 2H) y 7.47 (d, J = 8.21 Hz, 2H) (2,6-C₆H₄-OMe y 3,5-C₆H₄-OMe), 7.14 (s, 2H, 2-NH₂), 8.19 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z): 6,97 min - 392, 394 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

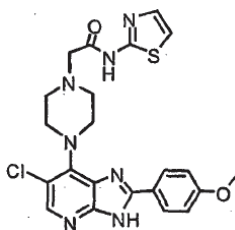
(4-(6-Cloro-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona



15 A una mezcla de (4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-metoxifenil)metanona (0,034g, 0,09 mmol), etanol (3 ml), y 4-dimetilamino-benzaldehído (0,018 g, 0,12 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,35 ml, 0,35 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g, que se eluyó primero con acetato de etilo /diclorometano (v/v; 6:4) y luego metanol al 2% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,008 g, 20%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.68 (s ancho), y 3.72 (s ancho) (8H, piperazina N(CH₂)₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.82 (d, J = 8.93 Hz, 2H), y 8.01 (d, J = 8.85 Hz, 2H) (2,6-C₆H₄-NMe₂ y 3,5-C₆H₄-NMe₂), 7.02 (d, J = 8.64 Hz, 2H) y 7.45 (d, J = 8.62 Hz, 2H) (2,6-C₆H₄-OMe y 3,5-C₆H₄-OMe), 8.06 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC - MS (ESI, m/z): 8,51 min - 491, 493 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS: Encontrado: 491,1955, calculado para C₂₆H₂₈ClNaO₂ (M+H)⁺: 491,1962.

30 Ejemplo 19

2-[4-(6-Cloro-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il]-N-(tiazol-2-il)acetamida

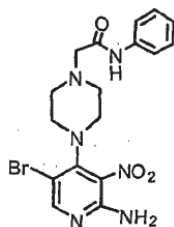


35 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,040 g, 0,10 mmol), etanol

(3 ml), y p-metoxibenzaldehído (0,019 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con diclorometano al 50% en acetato de etilo y luego metanol al 2,5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,012 g, 25%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.76 (s ancho, 4H; piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40 (s, 2H, NCH_2CO), 3.72 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 7.10 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H, 3,5-ArH o 2,6-ArH), 7.24 (d, $J = 3.51$ Hz, 1H) y 7.50 (d, $J = 3.55$ Hz, 1H) (tiazol 4-H, 5-H), 8.09 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.13 (d, 2H, $J = 8.76$ Hz, 3,5-ArH o 2,6-ArH); 11.95 (s, 1H, CONH), 13.72 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC- MS (ESI, m/z): $T_R = 6,05$ min - 484, 486 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 484,1324, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$: 484,1322.

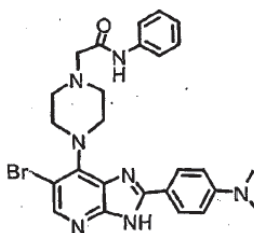
Ejemplo 20

2-(4-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-fenilacetamida



A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (10 ml) se le añadió N-fenil-piperazin-1-il-acetamida x sal 2HCl (0,160 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletamina (0,32 ml, 1,76 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 30% en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,134 g, 62%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.67 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.12 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.19 (s, 2H, NCH_2CO), 7.06 (m, 3H, 2-NH $_2$, p-ArH), 7.31 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H, m-ArH), 7.62 (d, $J = 8.29$ Hz, 2H, o-ArH), 8.16 (s, 1H, 6-H), 9.76 (s, 1H, CONH); LC- MS (ESI, m/z): $T_R = 4,64$ min - 435, 437 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br].

2-(4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-fenilacetamida

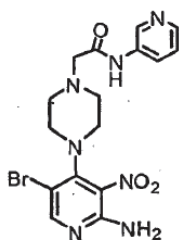


A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-fenilacetamida (0,052 g, 0,12 mmol), etanol (3.5 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,025 g, 0,17 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,48 ml, 0,48 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con diclorometano al 50% en acetato de etilo y luego metanol al 2% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,011 g, 17%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.76 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.23 (s, 2H, NCH_2CO), 3.71 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.81 (d, $J = 9.15$ Hz, 2H, 3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ o 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 7.06 (t, $J = 7.52$ Hz, 1H, p-ArH), 7.32 (t, $J = 7.52$ Hz, 2H, m-ArH), 7.68 (d, $J = 7.52$ Hz, 2H, o-ArH), 8.02 (d, $J = 8.90$ Hz, 2H, 3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ o 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.82 (s, 1H, CONH), 13.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC- MS (ESI, m/z): $T_R = 6,21$ min - 534, 536 [(M+H) $^+$,

patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 534,1623, calculado para $C_{26}H_{29}BrN_7O$ (M+H)⁺: 534,1617.

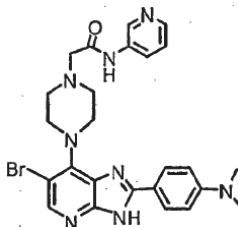
Ejemplo 21

5 2-(4-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida



10 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50. mmol) e isopropanol (10 ml) se le añadió 2-(piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida x sal 3HCl (0,180 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,41 ml, 2,36 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con metanol al 2,5% en acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,180 g, 82%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.68 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.14 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.24 (s, 2H; NCH₂CO), 6.98 (s ancho, 2H, NH₂), 7.34 (dd, J = 8.10, 4.75 Hz, 1H, piridil 5-H), 8.06 (d, J = 7.50 Hz, 1H, piridil 4-H), 8.16 (s, 1H, 6-H), 8.27 (dd, J = 4.80, 1.96 Hz, 1H, piridil 6-H), 8.78 (d, J = 2.30 Hz, 1H, piridil 2-H), 9.95 (s, 1H, CONH); LC- MS (ESI, m/z): T_R = 2,73 min - 436, 438 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

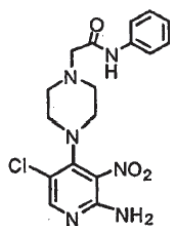
20 2-(4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida



25 A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (0,052 g, 0,12 mmol), etanol (3.5 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,025 g, 0,17 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,48 ml, 0,48 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con diclorometano al 50% en acetato de etilo y luego metanol al 3% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 8:2). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,022 g, 34%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2,76 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.72 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.27 (s, 2H, NCH₂CO), 6.82 (d, J = 9.07 Hz; 2H), y 8.01 (d, J = 9.41 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.34 (dd, J = 9.41, 4.70 Hz, 1H, piridil 5-H), 8.12 (d, J = 8.46 Hz, 1H, pirid-3-il), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.27 (d, J = 4.70, 1H, pirid-3-il); 8.85 (s, 1 H, piridil 2-H), 10,04 (s, 1H, CONH), 13.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC- MS (ESI, m/z): T_R = 5,30 min - 535, 537 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 535,1596, calculado para C₂₅H₂₈BrN₈O (M+H)⁺: 535,1569.

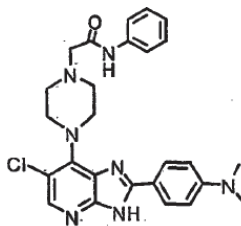
Ejemplo 22

40 2-(4-(2-Amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-fenilacetamida



5 A una mezcla de 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,031 g, 0,15 mmol) e isopropanol (3,5 ml) se le añadió N-fenil-2-piperazin-1-il-acetamida x sal 2HCl (0,048 g, 0,16 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,54 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con 10% a 30% de acetato de etilo en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,041g, 71%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.64 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.13 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.19 (s, 2H, NCH₂CO), 7.00 (s ancho, 2H, 2-NH₂), 7.06 (t, J = 7.34 Hz, 1H, p-ArH), 7.31 (t, J = 8.26 Hz, 2H, m-ArH), 7.63 (d, J = 7.34 Hz, 2H, o-ArH); 8.07 (s, 1 H, 6-H), 9.76 (s, 1 H, CONH); LC- MS (ESI, m/z): T_R = 4,50 min - 391, 393 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

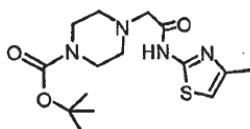
2-(4-(6-Chloro-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-fenilacetamida



15 A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-chloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-fenilacetamida (0,040 g, 0,10 mmol), etanol (3 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,019 g, 0,13 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 20% en diclorometano y luego metanol al 1% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,006 g, 12%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.23 (s, 2H, NCH₂CO), 3.75 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 7.90 Hz, 2H) y 8.01, (d, J = 8.49 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.07 (t, J = 7.27 Hz, 1H, p-ArH), 7.32 (t, J = 8.48 Hz, 2H, m-ArH), 7.67 (d, J = 8.48 Hz, 2H, o-ArH), 8.06 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.77 (s, 1H, CONH), 13.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B)- MS (ESI, m/z): T_R = 4,00 min - 490, 492 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS: Encontrado: 490,2128, calculado para C₂₆H₂₉ClN₇O (M+H)⁺: 490,2122.

30 Ejemplo 23

ter-Butil 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato

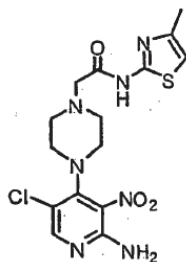


35 A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperazin-4-il)-acético x 2HCl (0,100g, 0,36 mmol) se le añadió 2-amino-4-metiltiazol (0,045 g, 0,39 mmol) y diclorometano anhidro (4 ml). Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo bajo una atmósfera de argón, y luego se añadió diisopropiletilamina (0,139 g, 1,08 mmol) seguido por PyBOP (0,187g, 0,36 mmol). Se removió el baño de hielo y se dejó agitando la mezcla de reacción durante 20 h bajo una atmósfera de argón. Se removió el solvente al vacío, se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre

en forma libre en una columna de sílice Isolute de 20 g que se había eluido con acetato de etilo al 30% en diclorometano y luego acetato de etilo al 60% en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un material pegajoso (0,076 g, 62%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.27 (s 2H, NCH₂CO), 6.76 (s, 1H, tiazol 5-H), 1,1.78 (s, 1H, CONH);

5 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,40 min - 341 [(M+H)⁺, 100%].

2-(4-(2-Amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida



10

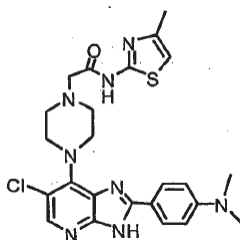
A una solución de ter-butil 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (0,072 g, 0,21 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2.5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se removieron los solventes bajo presión reducida para producir N-(4-metiltiazol-2-il)-2-(piperazin-1-il)acetamida (un material semisólido) que se secó al vacío. A una mezcla de esta material (supuestamente 0,20 mmol) e isopropanol (3,5 ml) se le añadió 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,031 g, 0,15 mmol) seguido por diisopropiletamina (0,14 ml, 0,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 20% en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (0,044 g, 54%).

15

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.10 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.33 (s, 2H, NCH₂CO), 6.76 (s, 1H, tiazol 5-H), 6.96 (s ancho, 2H, NH₂), 8.07 (s, 1H, 6-H), 11.75 (s, 1H, CONH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,29 min - 412, 414 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

25

2-(4-(6-Cloro-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida



30

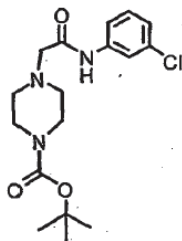
A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(4-metiltiazol-2-il)acetamida (0,034 g, 0,08 mmol), etanol (3 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,015 g, 0,10 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,35 ml, 0,35 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 40% en diclorometano y luego metanol al 2,5% en acetato de etiloldiclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,010 g, 25%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.76 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.71 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.37 (s, 2H, NCH₂CO), 6.77 (s, 1H, tiazol 5-H), 6.81 (d, J = 8.91 Hz, 2H) y 8.01 (d, J = 8.88 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.03 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.78 (s, 1 H, CONH), 13.09 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

35

40 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,30 min - 511, 513 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 511,1794, calculado para C₂₄H₂₈ClN₈OS (M+H)⁺: 511-1795.

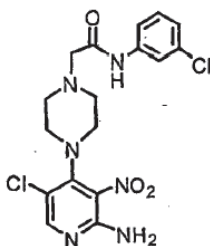
Ejemplo 24

ter-Butil 4-(2-(3-clorofenilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato

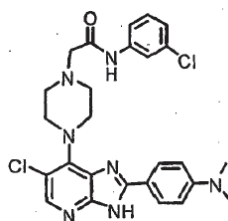


- 5 A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperazin-4-il)-acético x 2HCl (0,100g, 0,36 mmol) se le añadió 3-cloroanilina (0,050 g, 0,40 mmol) con la ayuda de diclorometano anhidro (4,5 ml). Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo bajo una atmósfera de argón, y luego se añadió diisopropiltilamina (0,139 g, 1,08 mmol) seguido por PyBOP (0,187g, 0,36 mmol). Se removió el baño de hielo y se dejó agitando la mezcla de reacción durante 20 h bajo una atmósfera de argón. Se removió el solvente al vacío, se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 25% en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,079 g, 62%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.46 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.39 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.16 (s, 2H, NCH₂CO), 7.11 (d, J = 8.59 Hz, 1H) y 7.55 (d, J = 8.19 Hz, 1H) (4-ArH y 6-ArH), 7.34 (t, J = 8.19 Hz, 1H, 5-ArH), 7.84 (t, J = 1.9 Hz, 1H, 2-ArH), 9.89 (s, 1H, CONH);
- 10
- 15 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3.79 min - 354, 356 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

2-(4-(2-Amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(3-clorofenil)acetamida



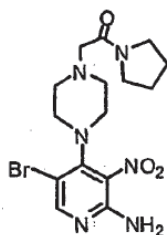
- 20 A una solución de ter-butil 4-(2-(3-clorofenilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (0,061 g, 0,17 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se removieron los solventes a presión reducida para producir la sal trifluoroacetato de N-(3-clorofenil)-2-(piperazin-1-il)acetamida (un material oleoso) que se secó al vacío. A una mezcla de este material (supuestamente 0,17 mmol) e isopropanol (3,5 ml) se le añadió 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,031 g, 0,15 mmol) seguido por diisopropiltilamina (0,14 ml, 0,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 15% en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (0,040 g, 56%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.14 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.21 (s, 2H, NCH₂CO), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.11 (dd, J = 7.94, 1.23 Hz, 1H) y 7.54 (dd, J = 8.29, 0.98 Hz, 1H) (4-ArH y 6-ArH), 7.34 (t, J = 8.07 Hz, 1H, 5-ArH), 7.84 (t, J = 1.80 Hz, 1H, 2-ArH), 8.07 (s, 1H, 6-H), 9.91 (s, 1H, CONH);
- 25
- 30 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,89 min - 425, 427, 429 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂].
- 35 2-(4-(6-Cloro-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(3-clorofenil)acetamida



5 A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(3-clorofenil)acetamida (0,036 g, 0,08 mmol), etanol (3.5 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,017 g, 0,11 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,35 ml, 0,35 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 30% en diclorometano y luego metanol al 1,5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,004 g, 7%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.78 (s ancho, 4H; piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.24 (s, 2H; NCH_2CO), 3.76 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.82 (d, $J = 8.96$ Hz, 2H) y 8.01 (d, $J = 8.91$ Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ y 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$), 7.12 (d, $J = 7.62$ Hz, 1H) y 7.60 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H) (4-ArH y 6-ArH), 7.34 (t, $J = 6.85$ Hz, 1H, 5-ArH), 7.90 (s, 1H, 2-ArH), 8.03 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.96 (s, 1H, CONCH), 13.09 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 4,53$ min - 524, 526, 528 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Cl_2]. ESI-HRMS: Encontrado: 524,1729, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$: 524,1732.

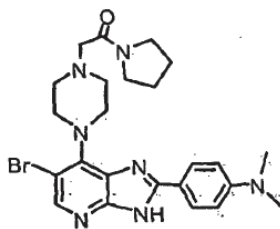
Ejemplo 25

20 2-(4-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona



25 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 2-(piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (0,108 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,55 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 22 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 70% en diclorometano y luego acetato de etilo al 90% en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,162 g, 78%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.74 (m, 2H) y 1.85 (m, 2H) (pirrolidina 3- CH_2 y 4- CH_2), 2.60 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.04 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.16 (s, 2H, NCH_2CO), 3.27 (t, $J = 6.90$ Hz, 2H) y 3.45 (t, $J = 6.70$ Hz, 2H) (pirrolidina 2- CH_2 y 5- CH_2), 7.02 (s, 2H, NH_2), 8.16 (s, 1H, 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) $T_R = 1,89$ min - 413, 415 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br].

2-(4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona



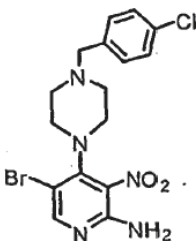
35 A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (0,045 g, 0,11 mmol), etanol (4 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente

preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 90% en diclorometano y luego 2,5% a 7% de metanol en acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,007 g, 12%); RMN^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.78 (m, 2H) y 1.90 (m, 2H) (pirrolidina 3- CH_2 y 4- CH_2), 2.65 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (s, 2H, NCH_2CO), 3.32 (t, $J = 7.29$ Hz, 2H) y 3.53 (t, $J = 6.48$ Hz, 2H) (pirrolidina 2- CH_2 y 5- CH_2), 3.63 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.82 (d, $J = 9.58$ Hz, 2H) y 8.01 (d, $J = 9.58$ Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ y 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 8.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H).

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,10$ min - 512, 514 $[(M+H)^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 512,1763, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}$ $(M+H)^+$: 512,1773.

Ejemplo 26

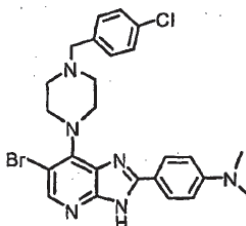
15 5-Bromo-4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



20 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (15 ml) se le añadió 1-(4-clorobencil)-piperazina (0,115 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,55 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,148 g, 70%); RMN^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 3.05 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (s, 2H, NCH_2), 7.02 (s, 2H, NH_2), 7.34 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H) y 7.38 (d, 2H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.16 (s, 1H, 6-H);

25 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,92$ min - 426, 428, 430 $[(M+H)^+$, patrón isotópico de BrCl].

4-(6-Bromo-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina

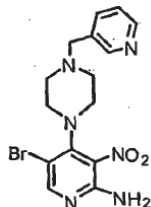


30 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,047 g, 0,11 mmol), etanol (8 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 20% en diclorometano y luego 1% y 2,5% de metanol en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,004 g, 7%); RMN^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.60 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.57 (s, 2H, NCH_2), 3.63 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.81 (d, $J = 9.00$ Hz, 2H) y 8.01 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ y 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 7.41 (m, 4H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.12 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

40 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,90$ min - 525, 527, 529 $[(M+H)^+$, patrón isotópico de BrCl]. ESI-HRMS: Encontrado: 525,1167, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrClN}_6$ $(M+H)^+$: 525,1169.

Ejemplo 27

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



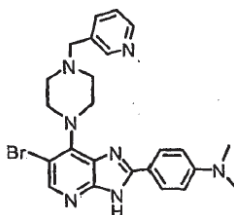
5

A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 1-[(3-piridil)-metil]-piperazina (0,097 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,160 g, 82%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.05 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.36 (dd, J = 7.80, 4.75 Hz, 1H, piridil 5-H), 7.74 (dt, J = 7.80, 1.70 Hz, 1H, piridil 4-H), 8.16 (s, 1H, 6-H), 8.47 (dd, J = 4.75, 1.60 Hz, 1H, piridil 6-H), 8.50 (d, J = 1.65 Hz, 1H, piridil 2-H);

10

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,79 min - 393, 395 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

15 4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



20

A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,043 g, 0,11 mmol), etanol (4 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 90% en diclorometano y luego 3% y 5% de metanol en acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,012 g, 22%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61(s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂CO), 3.63 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 9.00 Hz, 2H) y 8.01 (d, J = 8.80 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.40 (dd, J = 7.06, 3.92 Hz, 1H, piridil 5-H), 7.78 (d, J = 8.64 Hz, 1H, piridil 4-H), 8.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.50 (dd, J = 4.75, 1.50 Hz, 1H, piridil 6-H), 8.56 (d, J = 1.50 Hz, 1 H, piridil 2-H), 13.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

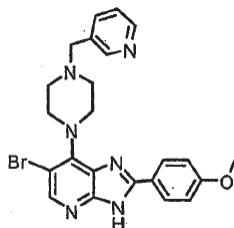
25

30

LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 3,12 min - 492, 494 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 492,1513, calculado para C₂₄H₂₇BrN₇ (M+H)⁺: 492,1511.

Ejemplo 28

35 6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

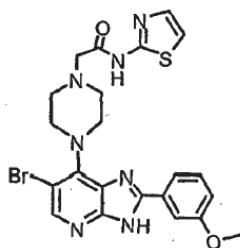


A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,043 g, 0,11 mmol) y etanol (2,4 ml) se

le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,024 g, 0,18 mmol) con la ayuda de etanol (1 ml) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 50% en diclorometano, y luego 3% a 6% de metanol en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,015 g, 28%); RMN ¹H (500 MHz, DMSCF-d₆) 2.62 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂CO), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.89 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄-OMe), 7.39 (dd, J = 7.91, 5.08 Hz, 1H, piridil 5-H), 7.76 (d, J = 7.80 Hz, 1H, piridil 4-H), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina-5-H), 8.50 (dd, J = 4.76, 1.58 Hz, 1H, piridil 6-H), 8.56 (d, J = 1.62 Hz, 1 H, piridil 2-H), 13.37 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,04 min - 479, 481 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 479,1190, calculado para C₂₃H₂₄BrN₆O (M+H)⁺: 479,1195.

Ejemplo 29

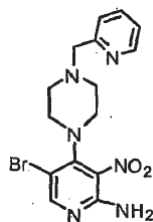
2-(4-(6-Bromo-2-(3-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,050 g, 0,11 mmol) y etanol (4 ml) se le añadió 3-metoxibenzaldehído (0,021 g, 0,15 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 25% en diclorometano, y luego metanol al 2,5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,010 g, 17%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.79 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.41 (s, 2H, CH₂CO), 3.72 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (d, J = 8.05 Hz, 1H) y 7.80 (d, J = 7.60 Hz, 1H) (4-ArH y 6-ArH), 7.23 (d, J = 3.50 Hz, 1H) y 7.49 (d, J = 3.55 Hz, 1H) (tiazol 4-H, 5-H), 7.45 (t, J = 7.90 Hz, 1H, 5-ArH), 7.76 (s, 1H, 2-ArH), 8:25 (s; 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.89 (s, 1H, CONH), 13.52 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,11 min - 528, 530 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 528,0816, calculado para C₂₂H₂₃BrN₇O₂S (M+H)⁺: 528.0817.

Ejemplo 30

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina

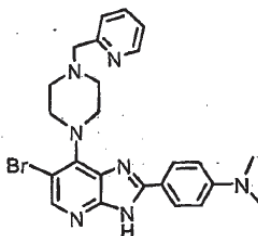


A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 1-[(2-piridil)-metil]-piperazina (0,097 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,163 g, 83%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.57 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.08 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.65 (s, 2H, NCH₂), 6.97 (s, 2H, NH₂), 7.26 (ddd, J = 7.45, 4.80, 1.00 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.80 Hz, 1 H), 7.77 (td, J

= 7.66, 1.80 Hz, 1H) y 8.48 (dm, J = 4.09 Hz, 1H) (protones de pirid-2-ilo), 8.16 (s, 1H, 6-H);
LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,00 min - 393, 395 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina

5



A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,043 g, 0,11 mmol), etanol (4 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con 1% a 5% de metanol en acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,006 g, 11%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.70 (s, 2H, NCH₂), 6.82 (d, J = 9.00 Hz, 2H) y 8.01 (d, J = 8.76 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄NMe₂), 7.28 (dd, J = 4.00, 5.86 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 1.70, 9.09 Hz, 1 H), y 8.52 (d, J = 4.96 Hz, 1 H) (protones de pirid-2-ilo), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.13 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,27 min - 492, 494 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 492,1508, calculado para C₂₄H₂₇BrN₇ (M+H)⁺: 492,1511.

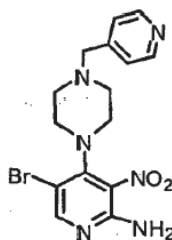
10

15

20

Ejemplo 31

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



25

A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 1-[(4-piridil)-metil]-piperazina (0,097 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (0,080 g). Se concentró el filtrado al vacío, y la purificación del residuo sobre una columna de sílice Isolute usando 1 a 5% de metanol en acetato de etilo como eluyente produjo 0,055 g adicionales del producto (rendimiento total: 68%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.53 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.08 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂), 6.97 (s, 2H, NH₂), 7.34 (d, J = 5.88 Hz, 2H), y 8.51 (d, J = 4.48 Hz, 2H) (protones de pirid-4-ilo), 8.16 (s, 1H, 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,00 min - 393, 395 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

30

35

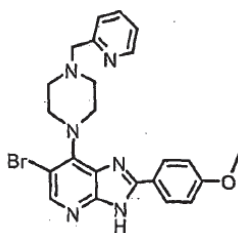
4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina

con éter dietílico (0,013 g, 26%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 0.91 (d, J = 6.55 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.12 (d, J = 7.35 Hz, 2H, N-CH₂), 2.56 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.63 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.01 Hz, 2H) y 8.02 (d, J = 8.87 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.17 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

5 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,19 min - 457, 459 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 457,1713, calculado para C₂₂H₃₀BrN₆ (M+H)⁺: 457,1715.

Ejemplo 33

10 6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

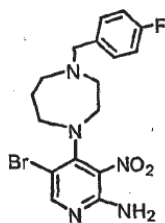


15 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,043 g, 0,11 mmol), y etanol (2,5 ml) se le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,024 g, 0,18 mmol) con la ayuda de etanol (1 ml) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1), y luego metanol al 4% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,010 g, 19%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.67 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.68 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.70 (s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 8.86 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.75 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄-OMe), 7.28 (dd, J = 5.00, 6.45 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 1.75, 7.65 Hz, 1H) y 8.52 (d, J = 4.80 Hz, 1H) (protones de pirid-2-ilo), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.35 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

20 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,20 min - 479, 481 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 479,1191, calculado para C₂₃H₂₄BrN₆O (M+H)⁺: 479,1195.

Ejemplo 34

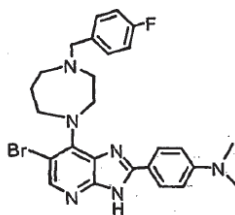
30 5-Bromo-4-(4-(4-fluorobencil)-1,4-diazepan-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



35 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 1-(4-fluorobencil)-1,4-diazepan x 2HCl (0,155 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,30ml, 1.70 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,110 g, 52%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.82 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.17 (m, 2H) y 3.24 (t, J = 5.85 Hz, 2H) (protones de homopiperazina), 3.61 (s, 2H, N-CH₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.15 (t, J = 9.10 Hz, 2H) y 7.35 (dd, J = 10,20, 3.60 Hz, 2H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.17 (s, 1H, 6-H);

40 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,50 min - 424, 426 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

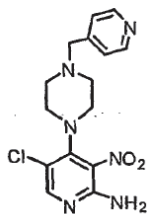
4-(6-Bromo-7-(4-(4-fluorobencil)-1,4-diazepan-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-(4-fluorobencil)-1,4-difazepan-1-il)-3-nitropiridin-2-ilamine (0,047 g, 0,11 mmol), etanol (4 ml),
 10 y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$
 (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta
 temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo
 que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con 0 a 5% de metanol en acetato de
 15 etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,020 g, 35%); RMN ^1H
 (500 MHz, DMSO-d_6) 2.00 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H) y 3.86 (m, 4H) (protones de homopiperazina), 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
 3.66 (s, 2H, N-CH_2), 6.82 (d, $J = 9.00$ Hz, 2H) y 8.00 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ y 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 7.14 (t, $J = 8.93$
 Hz, 2H) y 7.39 (dd, $J = 8.13, 5.42$ Hz, 2H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.08 (s, 1H,
 imidazo[4,5-b]piridina N-H);
 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,54$ min - 523, 525 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado:
 523.1621; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrFN}_6$ (M+H) $^+$: 523,1621.

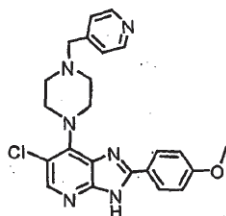
15 Ejemplo 35

5-Cloro-3-nitro-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



20 A una mezcla de 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,052 g, 0,25 mmol) e isopropanol (4.5 ml) se le añadió 1-[(4-piridil)-
 25 metil]-piperazina (0,049 g, 0,28 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,28 mmol). Se calentó la mezcla de
 reacción a 45 °C durante 24h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con isopropanol (3
 ml). Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título
 como un sólido de color amarillo (0,035 g). Se concentró el filtrado al vacío, y la purificación del residuo en una columna
 Isolute de sílice usando 0 a 5% de metanol en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1) como eluyente produjo 0,036 g
 30 adicionales del producto (rendimiento total: 81%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 3.09 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$),
 3.57 (s, 2H, NCH_2), 6.96 (s, 2H, NH_2), 7.34 (d, $J = 5.81$ Hz, 2H), y 8.51 (d, $J = 5.88$ Hz, 2H) (protones de pirid-4-ilo), 8.06 (s,
 1 H, 6-H);
 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 1,95$ min - 349, 351 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Cl].

6-Cloro-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

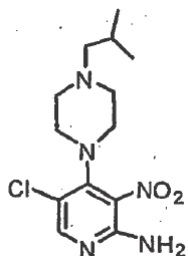


35 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,031 g, 0,09 mmol), y etanol (3,0 ml) se
 le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,020 g, 0,14 mmol) con la ayuda de etanol (1 ml) seguido por una solución acuosa
 recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,36 ml, 0,36 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h,

luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se trituró el residuo con agua, y se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con agua, etanol, y éter dietílico. Se purificó adicionalmente este material sobre una columna de sílice Isolute de 10 g usando un gradiente de metanol (0 a 5%) en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1 como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,007 g, 18%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.71 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 7.09 (d, J = 8.85 Hz, 2H) y 8.12 (d, J = 8.80 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄-OMe), 7.40 (d, J = 5.86 Hz, 2H), y 8.54 (d, J = 4.48 Hz, 2H) (protones de pirid-4-ilo), 8.08 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.37 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,20 min - 435, 437 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 435,1695, calculado para C₂₃H₂₄ClN₆O (M+H)⁺: 435,1700.

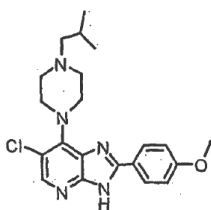
Ejemplo 36

5-Cloro-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



A una mezcla de 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,060 g, 0,29 mmol) e isopropanol (4.5 ml) se le añadió 1-isobutilpiperazina (0,045 g, 0,32 mmol) con la ayuda de isopropanol (0,5 ml) seguido por diisopropilamina (0,06 ml, 0,32 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (0,054 g, 60%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 0,87 (d, J = 6.57 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.08 (d, J = 7.39 Hz, 2H, N-CH₂), 2.45 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.05 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.94 (s, 2H, NH₂), 8.06 (s, 1 H, 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,70 min - 314, 316 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

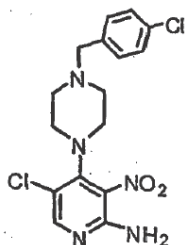
6-Cloro-7-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



A una mezcla de 5-cloro-4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,032g, 0,10 mmol), y etanol (3,0 ml) se le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,023 g, 0,47 mmol) con la ayuda de etanol (1 ml) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,4 ml, 0,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4.5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo en diclorometano, y luego metanol al 2,5% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,013 g, 32%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 0.90 (d, J = 6.55 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.83 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.12 (d, J = 7.39 Hz, 2H, N-CH₂), 2.55 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.68 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.83 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.78 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe₂ y 2,6-C₆H₄-OMe), 8.07 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.30 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,02 min - 400, 402 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 400,1900, calculado para C₂₁H₂₇ClN₅O (M+H)⁺: 400,1904.

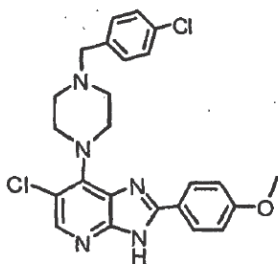
Ejemplo 37

5-Cloro-4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



10 A una mezcla de 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,038 g, 0,18 mmol) e isopropanol (3 ml) se le añadió 1-(4-clorobencil)piperazina (0,042 g, 0,20mmol) con la ayuda de isopropanol (0,5 ml) seguido por diisopropilamina (0,035 ml, 0,20 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con isopropanol (4 ml). Se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,034 g, 50%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.48 (s ancho, oscurecido por el pico de DMSO, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.06 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.52 (s, 2H, NCH₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.35 (d, J = 8.50 Hz, 2H) y 7.38 (d, J = 8.55 Hz, 2H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,89 min - 382, 384, 386 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂].

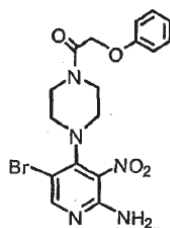
6-Cloro-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



20 A una mezcla de 5-cloro-4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,027g, 0,07 mmol), y etanol (3,0 ml) se le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,014 g, 0,10 mmol) con la ayuda de etanol (1 ml) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,3 ml, 0,3 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo al 30% en diclorometano, y luego metanol al 2% en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,009 g, 28%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.59 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.69 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.86 Hz, 2H) y 8.12 (d, J = 8.82 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄Ome), 7.41 (s, 4H) (3,5-ArH y 2,6-ArH), 8.07 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.35 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,79 min - 468, 470, 472 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl₂]. ESI-HRMS: Encontrado: 468,1363, calculado para C₂₄H₂₄Cl₂N₅O (M+H)⁺: 468,1358.

Ejemplo 38

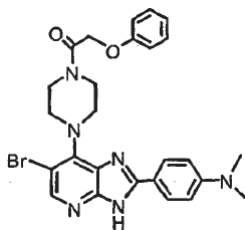
1-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona



5 A una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (9 ml) se le añadió 2-fenoxi-1-(piperazin-1-il)etanona x HCl (0,141 g, 0,55 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,10 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 22 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con isopropanol (4 ml). Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,163 g, 75%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.08 (s ancho) y 3.59 (s ancho) (8H, 2 x piperazina N(CH₂)₂), 4.87 (s, 2H, COCH₂O) 6.93 (m, 3H) y 7.28 (m, 2H) (ArH), 7.08 (s, 2H, NH₂), 8.21 (s, 1H, 6-H);

10 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,52 min - 436, 438 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

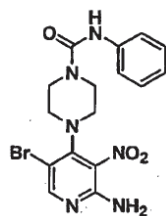
1-(4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona



15 A una mezcla de 1-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-2-fenoxietanona (0,048g, 0,11 mmol), y etanol (4,0 ml) se le añadió 4-dimetilaminobenzaldehído (0,021 g, 0,14 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se trituró el residuo con agua, se recogió el precipitado por
 20 filtración, se lavó con agua, etanol, y éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,027 g, 46%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.58 (s ancho) y 3.70 (s ancho) (8H, 2 x piperazina N(CH₂)₂), 4.92 (s, 2 Hz, COCH₂O), 6.95 (m, 3H) y 7.30 (m, 2H) (ArH), 6.82 (d, J = 9.02 Hz, 2H) y 8.02 (d, J = 8.92 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
 25 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 5,55 min - 535, 537 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 535,1465, calculado para C₂₆H₂₈BrN₆O₂(M+H)⁺: 535,1457.

Ejemplo 39

30 4-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida

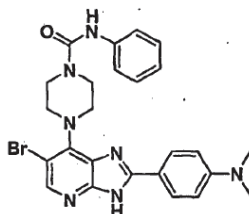


35 Se trató una solución de ter-butil 4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato (250 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) a 0 °C con TFA (2,5 mL) y se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo, se evaporaron los solventes al vacío y se removió el exceso de TFA mediante la formación de un azeótropo con tolueno (3 x 10 ml). Se suspendió el residuo en CHCl₃ (2,5 mL) y se lo trató con DIPEA (5 eq., 3,11 mmol, 0,54 mL) y fenil isocianato (1,05 eq., 0,65 mmol, 0,07 mL). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se filtró el precipitado formado y secó para producir el producto como un sólido de color amarillo (221 mg, 84% en dos pasos); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)

3.07 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.58 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.94 (tt, J = 7.4, 1,1 Hz, 1 H, fenil H-4), 7.03 (s ancho, 2H, NH₂), 7.24 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.45 (dd, J = 8.5, 1,1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.21 (s, 1H, piridina H-6), 8.59 (s ancho, 1H, NH);

5 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,47 min - (C₁₆H₁₇BrN₆O₃) (Encontrado: [79M+H]⁺, 421,0624. C₁₆H₁₇BrN₆O₃ requiere 421,0611).

4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida



10

Se trató una solución de 4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida (100 mg, 0,25 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,05 eq., 0,26 mmol, 39 mg) en DMF (1,25 mL) con una solución acuosa recientemente preparada 1 M de Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,75 mmol, 0,75 mL) y se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de este tiempo, se filtró el precipitado que se había formado y se lavó con hexano para producir el producto (64 mg, 53%) como un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.64-3.68 (m, 8H, 2 x piperazina N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H, fenil H-4), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.02 (d, J = 8.2 Hz; 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.61 (s, br, 1H, PhNH), 13.19 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

15

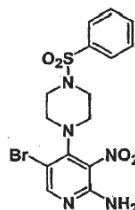
20

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 8,34 min - 520, 522 [(M+H)⁺, patrón isotópico de bromo]. ESI-HRMS: Encontrado: 520,1450, calculado para C₂₅H₂₆BrN₇O (M+H)⁺: 520,1460.

Ejemplo 40

25

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



30

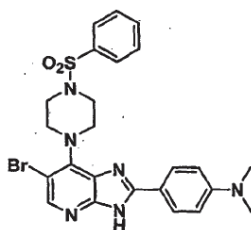
Se trató una solución de ter-butil 4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato (250 mg, 0,62 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 mL) a 0 °C con TFA (2,5 mL) y agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo, se evaporaron los solventes al vacío y se removió el exceso de TFA formando un azeótropo con tolueno (3 x 10 mL). Se suspendió el residuo en CHCl₃ (3 mL) y piridina (3 mL) y se lo trató con cloruro de bencenosulfonilo (1,1 eq., 0,68 mmol, 0,09 mL), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se removieron los solventes al vacío y se dividió el residuo entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 5 mL) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄) y concentró al vacío. La cromatografía en columna (hexano-EtOAc, 1:1) produjo el producto (107 mg, 39% durante dos etapas) como un sólido de color amarillo; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.09 (s ancho, 8H, 2 x piperazina N(CH₂)₂), 7.08 (s ancho, 2H, NH₂), 7.67-7.70 (m, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.74-7.78 (m, 3H, fenil H-2, H-4 & H-6), 8.16 (s, 1H, piridina H-6);

35

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 7,04 min - 442, 444 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br).

40

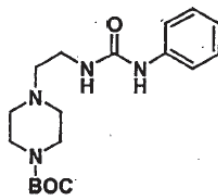
4-(6-Bromo-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí usando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (40 mg, 0,090 mmol), DMF (1 mL), Na₂S₂O₄ 1 M, (3 eq., 0,27 mmol, 0,27 mL) y 4-(N,N-dimetilamino) benzaldehído (1,1 eq., 0,099 mmol, 15 mg). Después de 18 h, se detuvo la reacción con NH₄OH y se extrajo con EtOAc (5 x 5 mL). Se secaron los extractos orgánicos (MgSO₄), se filtró y concentró al vacío para producir el producto (11 mg, 23%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.17-3.27 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.65 (t, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.68-7.70 (m, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.73-7.76 (m, 1H, fenil H-4), 7.81 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.99 (d, J = 9.0, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.21 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 8,62 min; 541, 543 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 541,1013, calculado para C₂₄H₂₅BrN₆O₂S (M+H)⁺: 541,1021.

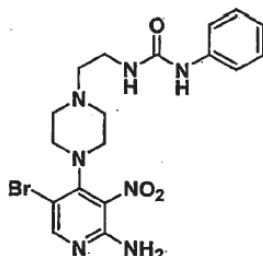
15 Ejemplo 41

ter-Butil 4-(2-(3-fenilureido)etil)piperazina-1-carboxilato



20 Se trató una solución de la amina ter-butil 4-(2-aminoetil)piperazina-1-carboxilato (Org. Proc. Res. Dev. 2005, 9, 102-104) (300 mg, 1.31 mmol) en CHCl₃ (5 mL) a 0 °C con fenil isocianato (1,05 eq., 1,37 mmol, 0,15 mL), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h: La concentración al vacío produjo un sólido que era lo suficientemente puro para ser usado en reacciones futuras. Una purificación adicional por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH, 9:1) produjo el producto puro (381 mg, 84%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.35 (t, br, J = 4.9 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H, NCH₂), 3.20 (q, J = 6.2 Hz, 2H, NHCH₂), 3.32 (t, br, J = 4.8 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.04 (t, br, J = 5.3 Hz, 1H, NHCH₂), 6.87 (tt, J = 7.5, 1,1 Hz, 1H, fenil H-4), 7.20 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.37 (dd, J = 8.7, 1,1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.56 (s, br, 1H, PhNH).

30 1-(2-(4-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-3-fenilurea

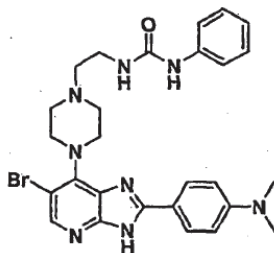


35 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(2-(3-fenilureido)etil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,43 mmol, 150 mg), TFA (1 mL) y CH₂Cl₂ (2 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (103 mg, 0,29 mmol) en iPrOH (2 mL) y DIPEA (0,5 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (190 mg, 95% en dos pasos) como un sólido de

color Amarillo brillante; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.45-2.65 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.08-3.17 (2m, 6H, piperazina N(CH₂)₂ & CH₂), 3.60-3.63 (m, 2H, CH₂), 6.10 (s ancho, 1H, NH), 6.89 (t, J = 6.9 Hz, 1 H, fenil H-4), 7.02 (s ancho, 2H, NH₂), 7.21 (t, br, J = 7.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.17 (s, 1H, piridina H-6), 8.66 (s, br, 1H, NH);

5 LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,54 min - 464, 466 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 464,1039, calculado para C₁₈H₂₂BrN₇O₃ (M+H)⁺: 464,1046.

1-(2-(4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)etil)-3-fenilurea



10

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazine-1-carboxamida, pero aquí utilizando 1-(2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)etil)-3-fenilurea (100 mg, 0,22 mmol), DMF (1,25 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,66 mmol, 0,66 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,05 eq., 0,23 mmol, 34 mg). Después de filtración, se purificó adicionalmente una pequeña muestra del producto sólido por HPLC semipreparativa para producir el producto puro como un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.50 (2H, oscurecido por el pico de DMSO, NCH₂), 2.53-2.57 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.27 (q, J = 5.7 Hz, 2H, NHCH₂), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.13 (t, br, J = 5.0 Hz, 1H, NHCH₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 6.88 (tt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H, fenil H-4), 7.22 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.64 (s ancho, 1H, PhNH), 13.13 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

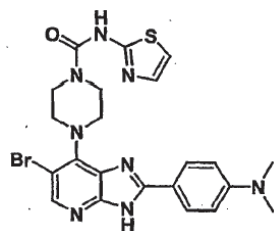
15

20

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 5,39 min - 563, 565 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 563,1874, calculado para C₂₇H₃₁BrN₈O (M+H)⁺: 563,1882.

25 Ejemplo 42

4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-(tiazol-2-il)piperazina-1-carboxamida



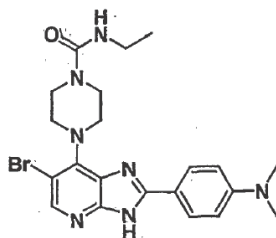
30

Se calentó una solución de prop-1-en-2-il tiazol-2-ilcarbamato (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2005, 70, 6960-6963) (40 mg, 0,054 mmol) y 4-(6-bromo-7-(piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina (1,0 eq., 0,054 mmol, 22 mg) en THF (0,5 mL) a 55 °C. Luego se añadió N-metilpirrolidina (0,1 eq., 0,005 mmol, 5 µL) y se agitó la mezcla a 55 °C durante 2 h. La concentración al vacío produjo material crudo como un sólido. Se purificó una pequeña muestra por HPLC semipreparativa para producir el producto puro como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.58-3.62 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.74-3.78 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.35 (s ancho, 1H, NH), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5).

35

40 Ejemplo 43

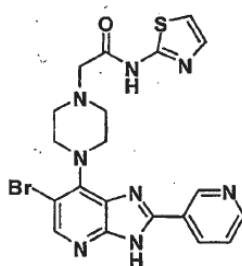
4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-etilpiperazin-1-carboxamida



5 Este se preparó a partir de [4-(6-bromo-7-piperazin-1-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-dimetil-amina (20 mg, 0,050 mmol), usando CHCl_3 (1,5 mL) y etil isocianato (1,1 eq., 0,055 mmol, 43 μL). La filtración del precipitado después de 16 h produjo el producto (13 mg, 56%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.09 (qd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H, NHCH_2), 3.50-3.52 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55-3.57 (4H, m, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NHCH_2), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.18 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,92 min - 472, 474 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br; ESI-HRMS: Encontrado: 10 472,1464, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_7\text{O}$ (M+H) $^+$: 472,1460.

Ejemplo 44

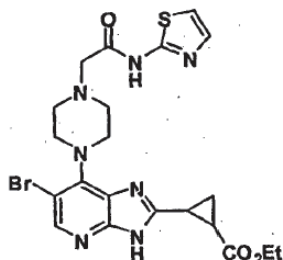
15 2-(4-(6-Bromo-2-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



20 Este se preparó utilizando, el mismo procedimiento usado para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 2'-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (50 mg, 0,11 mmol), DMF (1 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,33 mmol, 0,33 mL) y 3-piridincarboxaldehído (1,05 eq., 0,12 mmol, 0,011 mL). Después de 16 h, se removió el DMF al vacío, se recogió el residuo en agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 3 mL) y CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). Se secaron los extractos combinados (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener el producto (21 mg, 38%) como un sólido de color marrón claro; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 3.30 (oculto por el pico del agua en DMSO, 6H, NCH_2CO y piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.89 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.28 (s ancho, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.60 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1 H, piridina H-5), 8.32 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.52 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, piridina H-4), 8.71 (d, br, J = 4.7 Hz, 1H, piridina H-6), 9.38 (s, 1H, piridina H-2), 13.80 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,45 min - 499, 501 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br. ESI-HRMS: Encontrado: 25 499,0667, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_8\text{OS}$ (M+H) $^+$: 499,0664.

30 Ejemplo 45

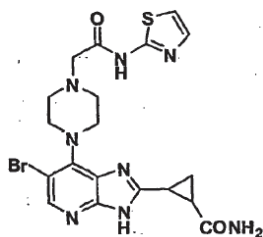
Etil 2-(6-bromo-7-(4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropano carboxilato



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il) piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (63 mg, 0,14 mmol), DMF (1,3 mL), etanol (0,2 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,43 mmol, 0,43 mL) y etil 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato (1,1 eq., 0,16 mmol, 0,021 mL). Después de 16 h, se concentró al vacío y la preparación mediante tlc preparativa tlc (EtOAc- CH_2Cl_2 -MeOH, 50:50:2) produjo el producto (19 mg, 25%) como un sólido incoloro; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.56 (quinteto aparente, J = 4.6 Hz, 1H, ciclopropano CH_AH_B), 1.64-1.67 (m, 1H, ciclopropano- CH_AH_B), 2.26 (quinteto aparente, J = 5.0 Hz, ciclopropano CH), 2.73 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.38 (s, 2H, NCH_2CO), 3.57 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 11.86 (s ancho, 1H, CONH o imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,84 min - 534, 536 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 534,0933, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_7\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: 534,0923.

15 Ejemplo 46

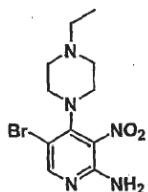
2-(6-Bromo-7-(4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropano carboxamida



20 Se calentó una solución de etil 2-(6-bromo-7-(4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)ciclopropano carboxilato (15 mg, 0,028 mmol) en hidróxido de amonio (2,5 mL) en un tubo sellado a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, el análisis por LC-MS mostró que únicamente estaba presente el producto deseado. La evaporación de los solventes al vacío proporcionó el producto (9 mg, 64%) como un sólido incoloro; RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (quinteto aparente, J = 4.4 Hz, 1 H, ciclopropano CH_AH_B), 1.46-1.51 (m, 1H, ciclopropano CH_AH_B), 2.20-2.24 (m, 1H, ciclopropano CH), 2.40 (s ancho, 1H, ciclopropano CH), 2.74 (t, J = 4.9 Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.38 (s, 2H, NCH_2CO), 3.54 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.53 (d, J = 3.7 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 6.83 (s ancho, 2H, NH_2), 6.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.02 (s ancho, 1H, CONH), 7.74 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,39 min - 505, 507 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 505,0778, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_8\text{O}_2\text{S}$ (M+H) $^+$: 505,0770.

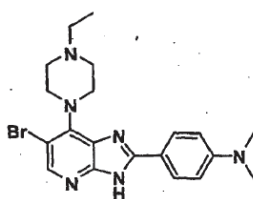
30 Ejemplo 47

35 5-Bromo-4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (300 mg, 1,19 mmol), DIPEA (1,1 eq., 1.31 mmol, 0,23 mL), isopropanol (7 mL) y 1-etilpiperazina (1,1 eq., 1.31 mmol, 0,17 mL). Después de 18 h se filtró el precipitado y se lavó con agua fría (2 x 3 mL) para obtener el producto (212 mg, 54%) como un sólido de color amarillo; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.46-2.58 (2m, 6H, CH₂CH₃ y piperazina N(CH₂)₂), 3.08 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.98 (s ancho, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1 H, piridina H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,20 min - 330, 332 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 330,0565, calculado para C₁₁H₁₆BrN₅O₂ (M+H)⁺: 330,0566.

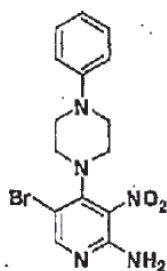
4-(6-Bromo-7-(4-etilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (100 mg, 0,30 mmol), DMF (1,5 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,90 mmol, 0,90 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,05 eq., 0,32 mmol, 47 mg). Después de 18 h, la filtración del precipitado produjo el producto puro (47 mg, 49%) como un sólido de color blancuzco; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (s ancho, 3H, CH₂CH₃), 2.55 (s, 2H, CH₂CH₃), 2.73 (s, 2H, piperazina NCH₂), 2.89 (s, 2H, piperazina NCH₂), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.80 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.23 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,20 min - 429, 431 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 429,1396, calculado para C₂₀H₂₆BrN₆ (M+H)⁺: 429,1402.

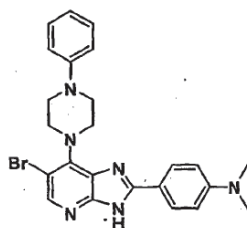
Ejemplo 48

5-Bromo-3-nitro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)piridin-2-amina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (300 mg, 1,19 mmol), DIPEA-(3,5 eq., 4,16 mmol, 0,72 mL), Isopropanol (7 mL) y clorhidrato de 1-fenilpiperazina (1,1 eq., 1,31 mmol, 260 mg). Después de 18 h se filtró el precipitado y se lavó con agua fría (2 x 3 mL) para obtener el producto (407 mg, 91%) como un sólido de color anaranjado; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.20 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.30 (oculto por el pico del agua, 4H piperazina N(CH₂)₂), 6.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H, fenil H-4), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.04 (s ancho, 2H, NH₂), 7,25 (t, J = 7.9 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5); 8.21 (s, 1H, piridina H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 5,30 min - 378, 380 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 378,0851, calculado para C₁₅H₁₆BrN₅O₂ (M+H)⁺: 378,0566.

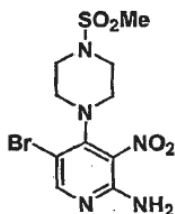
4-(8-Bromo-7-(4-fenilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,20 mmol), DMF (1,5 mL), 1 M Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,60 mmol, 0,60 mL) y 4-(N,N-dimetilamino) benzaldehído (1,05 eq., 0,21 mmol, 31 mg). Después de 18 h, la filtración del precipitado y trituración con Et₂O produjo el producto (34 mg, 36%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.36-3.38 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.78-3.80 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.80-6.83 (m, 1H, fenil H-4), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.25 (t, br, J = 8.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.14 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC-MS (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 6,01 min - 477, 479 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 477,1392, calculado para C₂₄H₂₅BrN₆ (M+H)⁺: 477,1402.

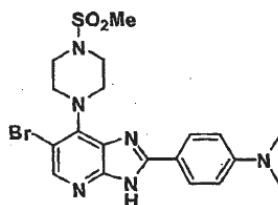
15 Ejemplo 49

5-Bromo-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (200 mg, 0.79 mmol), isopropanol (12 mL) y 1-metanosulfonylpiperazina (1,1 eq., 0,87 mmol, 143 mg). Después de 18 h se filtró el precipitado y se lavó con agua fría (2 x 3 mL) para obtener el producto (101 mg, 34%) como un sólido de color anaranjado; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.12 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.25 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.06 (s, br, 2H, NH₂), 8.22 (s, 1H, piridina H-6); LC (Método B) -MS (ESI, m/z): T_R = 3,57 min - 380, 382 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-MS: Encontrado: 380,0024, calculado para C₁₀H₁₄BrN₅O₄S (M+H)⁺: 380,0028.

4-(6-Bromo-7-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



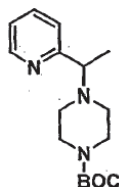
30 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (100 mg, 0,26 mmol), DMF (1,6 mL), etanol (0,2 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (4 eq., 1,05 mmol, 1,05 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,1 eq., 0,29 mmol, 43 mg). Después de 6 h, la filtración del precipitado y el lavado con etanol frío (1 mL) y agua fría (1 mL) produjo el producto (49 mg, 39%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.97 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.34-3.38 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.70-3.73 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo) 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.21 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) -MS (ESI, m/z): $T_R = 4,89$ min - 479, 481 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 479,0864, calculado para C₁₉H₂₃BrN₆O₂S (M+H)⁺: 479,0865.

Ejemplo 50

5

ter-Butil 4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato



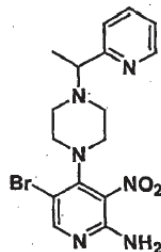
10 Se trató una solución del alcohol 1-(piridin-2-il)etanol (preparado de acuerdo al procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4439-4444) (100 mg, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) a 0 °C con trietilamina (5,0 eq., 4,05 mmol, 0,56 mL) y MsCl (2,0 eq., 1,62 mmol, 0,13 mL) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se lavó luego con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y concentró al vacío para producir el mesilato crudo. Este fue disuelto nuevamente inmediatamente en DMSO (3 mL) a temperatura ambiente, tratado con N-BOC piperazina (4,0 eq., 3,24 mmol, 605 mg) y agitado a 60 °C durante 18 h.

15 Después de este tiempo, se vertió la mezcla agua y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL) y CHCl₃ (2 x 10 mL). Se secaron los extractos combinados (MgSO₄), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para obtener el producto (161 mg, 68% en dos pasos) como un aceite incoloro; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65 (s ancho, 3H, CHCH₃), 2.34-2.58 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.48-3.62 (m, 5H, CHCH₃ & piperazina N(CH₂)₂), 7.18 (s ancho, 1H, piridina H-3 o H-5), 7.40 (s ancho, 1 H, piridina H-3 o H-5), 7.68 (s ancho, 1H, piridina H-4), 8.58 (s ancho, 1H, piridina H-6);

20

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,07$ min - 292 [(M+H)⁺, 100%].

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



25

Se agitó una solución de ter-butil 4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 1,10 mmol, 321 mg) en TFA (4 mL) y CH₂Cl₂ (4 mL) a 0 °C durante 30 minutos y concentró al vacío. Se removió el TFA restante formando un azeótropo con tolueno (3 x 10 mL) y secando al alto vacío durante 2 h. Luego reaccionó el residuo con 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (253 mg, 1,00 mmol), en iPrOH (5 mL) y DIPEA (2 mL) usando el mismo procedimiento descrito para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida. Después de 18 h, se filtró el precipitado y se lavó con agua fría (2 x 3 mL) y hexano (3 mL) para obtener el producto (313 mg, 70% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 2.48-2.62 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.04-3.13 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.63-3.69 (m, 1H, CH), 6.95 (s ancho, 2H, NH₂), 7.25 (dd, br, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H, piridina H-5), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H, piridina H-3), 7.77 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, piridina H-4), 8.13 (s, 1H, bromopiridina H-6), 8.50 (d, br, J = 4.2 Hz, 1H, piridina H-6);

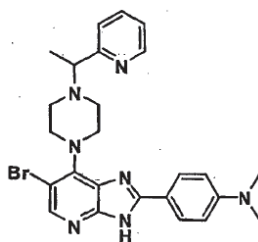
30

35

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,09$ min; 407, 409 ((M+H)⁺, patrón isotópico de Br); ESI-HRMS: Encontrado: 407,0811, calculado para C₁₆H₁₉BrN₆O₂ (M+H)⁺: 407,0831.

40

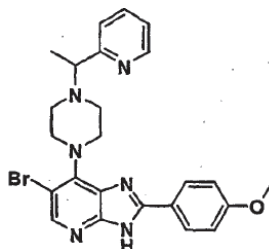
4-(6-Bromo-7-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,24 mmol), DMF (1,5 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,74 mmol, 0,74 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,05 eq., 0,26 mmol, 38 mg). Después de 16 h, la filtración del precipitado, el lavado con agua fría (1 mL) y trituración con Et₂O produjo el producto (61 mg, 49%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.58 (s ancho, 3H, CHCH₃), 2.44-2.58 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.72-3.90 (s ancho, 5H, piperazina N(CH₂)₂ & CHCH₃), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.43 (br, 1H, piridina H-5 o H-3), 7.52 (s, br, 1H, piridina H-3 o H-5), 7.91-7.98 (m, 1 H, piridina H-4), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.70 (br, 1 H, piridina H-6), 13.20 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 5,04 min - 506, 508 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 506,1674, calculado para C₂₅H₂₈BrN₇ (M+H)⁺: 506,1668.

15 Ejemplo 51

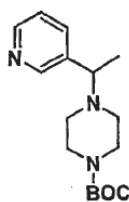
6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,12 mmol), DMF (0,85 mL), etanol (0,15 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,42 mmol, 0,42 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,14 mmol, 18 mg). Después de 16 h, se concentró al vacío y preparación mediante tlc preparativa (EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH, 50:50:2) produjo el producto (29 mg, 48%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃), 2.60 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 2.70 (s ancho, 2H, piperazina NCH₂), 3.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil), 7.25-7.28 (m, 1H, piridina H-5), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, piridina H-3), 7.79 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil), 8.18 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 1 H, piridina H-6), 13.37 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,29 min - 493, 495 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 493,1336, calculado para C₂₄H₂₁BrN₆O (M+H)⁺: 493,1351.

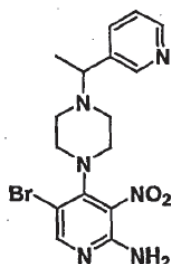
Ejemplo 52

35 ter-Butil 4-(1-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxilato



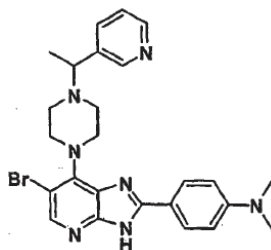
Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para ter-butil 4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato, pero aquí utilizando 1-(piridin-3-il)etanol (J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1, 2000, 4439-4444) (200 mg, 1,62 mmol), trietilamina (5,0 eq., 8,12 mmol, 1,13 mL), MsCl (2,0 eq., 3,25 mmol, 0,26 mL), CH₂Cl₂ (8 mL) a 0 °C durante 30 minutos. SE añadió una solución de éter-pentano (1:1, 20 mL), se removió el sólido por filtración y se removieron los solventes al vacío. Se trató luego el residuo con N-BOC piperazina (4,0 eq., 6,50 mmol, 1,21 g) en DMSO (6 mL) a 60 °C durante 18 h. Se elaboró como se describió para ter-butil 4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato, seguido por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH, 95:5) que produjo el producto (186 mg, 39% en dos pasos) como un aceite incoloro; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.29-2.45 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.38 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.45 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 7.23 (dd, br, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.64 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, piridina H-4), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H, piridina H-6), 8.52 (d, br, J = 1.9 Hz, 1H, piridina H-2); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,89 min - 292 [(M+H)⁺, 78%].

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(1-(piridin-3-il)etil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,64 mmol, 186 mg), TFA (2 mL) y CH₂Cl₂ (2 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (147 mg, 0,58 mmol) en iPrOH (3 mL) y DIPEA (1,5 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (106 mg, 41% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH₃), 3.04 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.20 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.59 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 6.95 (s, br, 2H, NH₂), 7.36 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.73 (d, br, J = 7.8 Hz, 1H, piridina H-4), 8.14 (s, 1H, bromopiridina H-6), 8.46 (d, br, J = 4.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.52 (s, br, 1H, piridina H-2); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 1,94 min - 407, 409 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 407,0823, calculado para C₁₆H₁₉BrN₆O₂ (M+H)⁺: 407,0831.

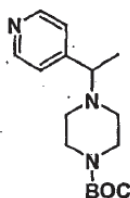
4-(6-Bromo-7-(4-(1-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (300 mg, 0,73 mmol), DMF (4,4 mL), etanol (0,6 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 2,19 mmol, 2,19 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,1 eq., 0,81 mmol, 121 mg). Después de 16 h, se concentró al vacío y la cromatografía en columna (EtOAc-DCM-MeOH, 50:50:2) produjo el producto (49 mg, 13%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 2.51-2.67 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.58-3.66 (m, 5H, piperazina N(CH₂)₂ & CHCH₃), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H, piridina H-5), 7.78 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H; N,N-dimetilaminofenilo), 8.13 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.48 (d, br, J = 4.4 Hz, 1H, piridina H-6), 8.58 (s ancho, 1H, piridina H-2), 13.11 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,20 min - 506, 508 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 506,1667, calculado para C₂₅H₂₈BrN₇ (M+H)⁺: 506,1668.

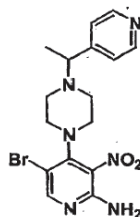
Ejemplo 53

5 ter-Butil 4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato



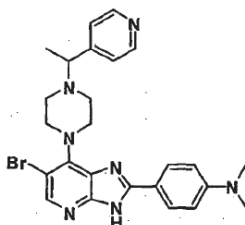
10 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para ter-butil 4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato, pero aquí utilizando 1-(piridin-4-il)etanol (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4439-4444) (100 mg, 0,81 mmol), trietilamina (5,0 eq., 4,05 mmol, 0,56 mL), MsCl (2,0 eq., 1,62 mmol, 0,13 mL), CH₂Cl₂ (4 mL) a 0 °C durante 30 minutos, luego N-BOC piperazina (4,0 eq., 3,24 mmol, 605 mg), DMSO (3 mL) a 60 °C durante 18 h. La elaboración como se describió para ter-butil 4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato, seguido por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH, 95:5) produjo el producto (163 mg, 69% en dos pasos) como un aceite incoloro; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72 (s, br, 3H, CH₃), 2.42-2.60 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.49 (s, br, 5H, CH & piperazina N(CH₂)₂), 7.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,95 min - 292 [(M+H)⁺, 52%].

15 5-Bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 1,12 mmol, 327 mg), TFA (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (257 mg, 1.02 mmol) en iPrOH (5 mL) y DIPEA (2 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (265 mg, 58% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (d, J = 6.8 Hz, CH₃), 2.46-2.56 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.05 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.53 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CH), 6.96 (s, br, 2H, NH₂), 7.34 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.14 (s, 1H, bromopiridina H-6), 8.52 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,09 min - 407, 409 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 407,0825, calculado para C₁₆H₁₉BrN₆O₂ (M+H)⁺: 407,0831.

30 4-(6-Bromo-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



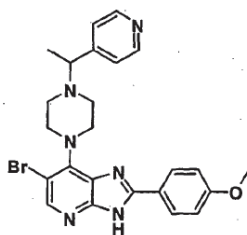
35 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazina-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (100 mg, 0,24 mmol), DMF (1,5 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,74 mmol, 0,74 mL) y 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehído (1,05 eq., 0,26 mmol, 38 mg). Después de 16 h, la filtración del precipitado y trituración con Et₂O produjo el producto (50 mg, 40%)

como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.43-1.51 (s ancho, 3H, CHCH₃), 2.49-2.57 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.69 (br, 5H, piperazina N(CH₂)₂ & CHCH₃), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.48 (s, br, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.61 (s, br, 2H, piridina H-2 & H-6), 13.18 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

5 LC (Método A) - MS (ESI, m/z): 5,19 min - 506, 508 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 506,1673, calculado para C₂₅H₂₈BrN₇ (M+H)⁺: 506,1668.

Ejemplo 54

10 6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

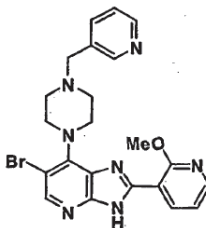


15 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,074 mmol), DMF (1 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,22 mmol, 0,22 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,05 eq., 0,077 mmol, 0,0096 mL). Después de 16 h, filtración del precipitado y lavado con etanol (1 mL) y agua fría (1 mL) produjo el producto (15 mg, 42%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.56-2.65 (2m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHCH₃), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, metoxifenil), 7.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, metoxifenil), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6), 13.40 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

20 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 3,29 min - 493, 495 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 493,1351, calculado para C₂₄H₂₅BrN₆O (M+H)⁺: 493,1351.

25 Ejemplo 55

6-Bromo-2-(2-metoxipiridin-3-il)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

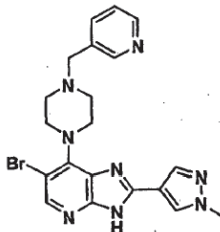


30 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,19 mmol), DMF (0,85 mL), etanol (0,15 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,57 mmol, 0,57 mL) y 2-metoxi-3-piridincarboxaldehído (1,1 eq., 0,21 mmol, 0,024 mL). Después de 16 h, se concentró al vacío y preparación mediante tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (41 mg, 50%) como un sólido de color amarillo pálido; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (s ancho, 2H, piperazina NCH₂), 2.72 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 2.89 (s, 2H, CH₂), 3.59-3.69 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 7.19 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H, piridina H-5), 7.38-7.41 (m, 1H, metoxipiridina H-5), 7.77 (dt, J = 7,7, 1.8 Hz, piridina H-4), 8.28 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.33 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H, piridina H-6), 8.48 (d, br, J = 3.4 Hz, 1H, metoxipiridina H-6), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H, metoxipiridina H-4), 8.56 (s, br, 1H, piridina H-2);

40 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 2,90 min - 480, 482 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 480,1147, calculado para C₂₂H₂₂BrN₇O (M+H)⁺: 480,1147.

45 Ejemplo 56

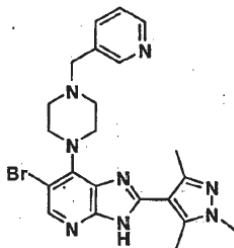
6-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,19 mmol), DMF (0,85 mL), etanol (0,15 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,57 mmol, 0,57 mL) y 1-metil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (1,1 eq., 0,21 mmol, 23 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la preparación mediante tlc preparativa tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (23 mg, 24%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 7.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H, piridina H-5), 7.78 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.06 (s, 1H, pirazol H-2 o H-4), 8.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.35 (s, 1H, pirazol H-2 o H-4), 8.50 (d, br, J = 4.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.57 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.21 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 2,35 min - 453, 455 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 453,1144, calculado para C₂₀H₂₁BrN₈ (M+H)⁺: 453,1151.

Ejemplo 57

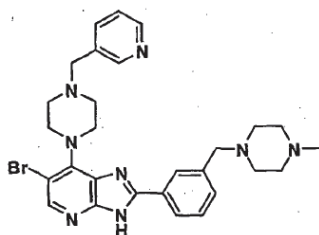
20 6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-2-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



25 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,19 mmol), DMF (0,85 mL), etanol (0,15 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,57 mmol, 0,57 mL) y 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (1,1 eq., 0,21 mmol, 29 mg). Después de 6. h, se concentró al vacío y la preparación mediante tlc preparativa tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (31 mg, 34%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 4.2 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1 H, piridina H-5), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.5. Hz, 1H, piridina H-4), 8.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, piridina H-6), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H, piridina H-2), 12.67 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 2,45 min - 481, 483 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 481,1461, calculado para C₂₂H₂₅BrN₈ (M+H)⁺: 481,1464.

35 Ejemplo 58

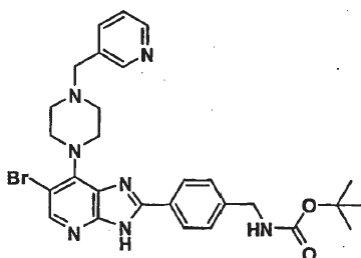
6-Bromo-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,19 mmol), DMF (0,85 mL), etanol (0,15 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,57 mmol, 0,57 mL) y 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzaldehído (1,1 eq., 0,21 mmol, 46 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y preparación mediante tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH; 9:1) produjo el producto (19 mg, 18%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H, NCH₃), 2.50 (oculto por el pico de DMSO, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.64 (br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.30 (oculto por el pico del agua en DMSO, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, 2H, CH₂), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.40 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H, fenil H-4 o H-6), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H, fenil H-5), 7.79 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.07 (d, br, J = 8.5 Hz, 1H, fenil H-4 o H-6), 8.14 (s, br, 1H, fenil H-2), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina H-2), 13.52 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) -MS (ESI, m/z): 1,99 min - 561, 563 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 561,2100, calculado para C₂₈H₃₃BrN₈ (M+H)⁺: 561,2090.

Ejemplo 59

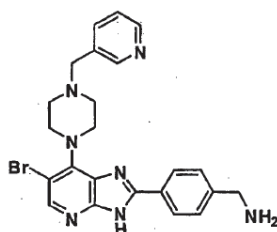
20 ter-Butil 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato



25 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (200 mg, 0,51 mmol), DMF (2,55 mL), etanol (0,45 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 1,53 mmol, 1,53 mL) y ter-butil N-(4-formilbencil)carbamato (1,1 eq., 0,21 mmol, 46 mg). Después de 18 h, filtración del precipitado y lavado con agua fría (1 mL) se produjo el producto (79 mg, 27%) como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz; DMSO-d₆) 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.63-2.76 (m, 2H, piperazina NCH₂), 2.89 (s, 2H, piperazina NCH₂), 3.71-3.77 (m, 6H, piperazina-N(CH₂)₂ & NCH₂Ar), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂NH-BOC), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.40-7.44 (m, 1H, piridina H-5), 7.82 (s, br, 1H, piridina H-4), 7.95 (s, br, 1H, NH-BOC), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.25 (s; 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.53 (s ancho, 1H, piridina H-6), 8.60 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.49. (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): 5,27 min; - 578, 580 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 578,1878, calculado para C₂₈H₃₂BrN₇O₂ (M+H)⁺: 578,1879.

35 Ejemplo 60

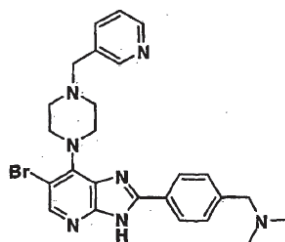
(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina



Se trató una solución de ter-butil 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) bencilcarbamato (50 mg, 0,086 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0 °C gota a gota con TFA (0,6 mL), se calentó hasta temperatura ambiente y agitó durante 3 h. Se concentró al vacío y purificó sobre un cartucho SCX de 2 g (eluyendo primero con MeOH, luego 0,5M NH_3 en MeOH) para obtener el producto (30 mg, 73%) como un sólido incoloro; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.55 (s, 2H, piperazina NCH_2), 2.64 (s, br, 2H, piperazina NCH_2), 3.63 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.65-3.68 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.09 (s, 2H, CH_2NH_2), 7.39-7.46 (m, 1 H, piridina H-5), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, piridina H-4), 8.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.27 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, piridina H-6), 8.58 (s, br, 1H, piridina H-2); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): 2,45 min - 478, 480 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br; ESI-HRMS: Encontrado: 478,1364, calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_7$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 478,1355.

Ejemplo 61

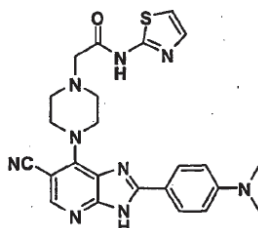
1-(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)-N,N-dimetil-metanamina



Se trató una solución de (4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil) metanamina (10 mg, 0,021 mmol) en THF seco (1 mL) y MeOH seco (1 mL) con formaldehído al 38% (2,5 eq., 0,052 mmol, 4 μL) y NaBH_3CN (2,5 eq., 0,052 mmol, 3,5 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (DCM-MeOH, 9:1) produjo el producto (10 mg, 94%) como un sólido incoloro; RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.27 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.62-2.69 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.62 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.66-3.69 (m, 6H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ & CH_2NMe_2), 7.40 (dd, $J = 7.5, 4.6$ Hz, 1H, piridina H-5), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, piridina H-4), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, fenil H-3 & H-5), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (d, br, $J = 4.5$ Hz, 1H, piridina H-6), 8.58 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.51 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 1,75 min - 506, 508 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br; ESI-HRMS: Encontrado: 506,1660, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_7$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 506,1668.

Ejemplo 62

2-(4-(6-Ciano-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



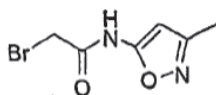
Se agitó una solución de 2-(4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-

il)acetamida (75 mg, 0,14 mmol) en DMF desgasificado (1 mL) que contenía Pd₂dba₃ (0,05 eq., 0,0069 mmol, 6 mg), dppf (0,1 eq., 0,014 mmol, 8 mg) y Zn(CN)₂ (1,5 eq., 0,21 mmol, 24 mg) con calentamiento por microondas a 180 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadieron más Pd₂(dba)₃ (6 mg), dppf (8 mg) y Zn(CN)₂ (24 mg) y se agitó la mezcla bajo las mismas condiciones durante 30 minutos adicionales. La HPLC mostró luego conversión parcial hasta el compuesto deseado. Se concentró al vacío y la purificación de una muestra pequeña por HPLC semipreparativa produjo el producto puro como un sólido incoloro; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.80 (t, br, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.42 (s, 2H, NCH₂CO), 4.11 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H-4 o H-5), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-dimetilaminofenilo), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 11.91 (s ancho; 1H, CONH), 13.46 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): 6,87 min - 488 [(M+H)⁺, 100%]; ESI-HRMS: Encontrado: 488,1993, calculado para C₂₄H₂₅N₉OS (M+H)⁺: 488,1981.

Ejemplo 63

2-Bromo-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida

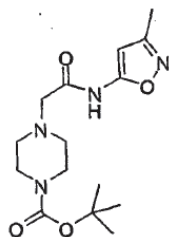


Preparado siguiendo una metodología reportada por M. Ohkubo et al. en Chem Pharm Bull. 1995, 43(9), 1497-1504.

A una solución de 5-amino-3-metilisoxazol (0,165 g, 1,67 mmol) en tolueno anhidro (6,5 ml) y piridina anhidra (0,18 ml, 2,0 mmol) enfriada en un baño de hielo/agua (T = ~ 10 °C) se le añadió lentamente bromuro de bromoacetilo (0,402 g, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h bajo una atmósfera de argón, luego se vertió en agua (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se lavaron los orgánicos combinados con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄), y concentró al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se removió el precipitado por filtración, y se concentró el filtrado al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,200 g, 55%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂Br), 6.15 (s, 1 H, isoxazol C-H), 11.94 (s, 1H, CONH);

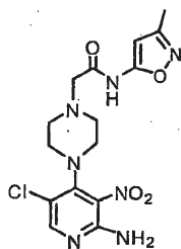
LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,92 min - 219, 221 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

ter-Butil 4-(2-(3-metilisoxazol-5-ilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato



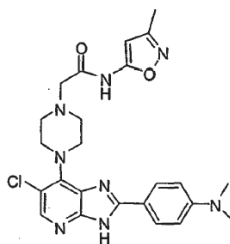
A una solución agitada de 2-bromo-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida (0,122 g, 0,58 mmol) en diclorometano anhidro (4,5 ml) bajo una atmósfera de argón, se le añadió 1-BOC-piperazina (0,241 g, 1,30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de argón, luego se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y Na₂CO₃ acuoso al 6% (50 ml). Se lavó la capa orgánica con más Na₂CO₃ acuoso al 6% (50 ml), y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre libremente en una columna Isolute de 10 g. La elución de la columna con acetato de etilo al 30% en diclorometano produjo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,096 g, 51%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.23 (s, 2H, NCH₂CO), 3.34 (t, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.13 (s, 1H, isoxazol C-H), 11.28 (s, 1 H, CONH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,09 min - 325 (M+H)⁺.

2-(4-(2-Amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida



A una solución de ter-butil 4-(2-(3-metilisoxazol-5-ilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (0,087 g, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadió TFA (3,7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y 45 min, luego se removió el disolvente al vacío y se secó el residuo al vacío sobre P₂O₅. A una solución de este material (supuestamente 0,27 mmol) en isopropanol (5 ml) se le añadió 2-amino-4,5-dicloro-3-nitro-piridina (0,050 g, 0,24 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con isopropanol (6 ml). Se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con isopropanol (2 x 6 ml), y éter dietílico (2 x 6 ml), y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (0,042 g). Se concentró el filtrado al vacío, y la purificación del residuo por cromatografía (columna Isolute de 10 g) en elución con diclorometano / acetato de etilo (v/v; 1:1), y metanol al 2% en diclorometano / acetato de etilo (v/v; 1:1) produjo 0,025 g adicionales del producto (rendimiento total: 63%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.28 (s, 2H, NCH₂CO), 3.10 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.15 (s, 1H, isoxazol C-H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 8.07 (s, 1H, 6-H), 11.37 (s, 1H, CONH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,99 min - 396, 398 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

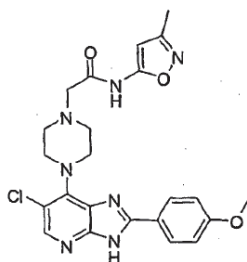
2-(4-(6-Cloro-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida



A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida (0,036 g, 0,09 mmol) y etanol (4 ml) se le añadió 4-dimetilaminobenzaldehído (0,018 g, 0,11 mmol) seguido por una solución acuosa 1 M recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (0,36 ml, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 4,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se trituró el residuo con agua (4 ml); se recolectó el precipitado color marrón por filtración, se lavó con agua (3 x 2 ml), etanol (3 x 2 ml) y éter dietílico (2 x 5 ml). Se absorbió este sólido sobre gel de sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con acetato de etilo / diclorometano (v/v; 1:1), y metanol al 4% en acetato de etilo / diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,007 g, 16%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H, isoxazol CH₃), 2.73 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.31 (s, 2H, NCH₂CO), 3.71 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.18 (s, 1H, isoxazol C-H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄NMe₂), 8.03 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.45 (s ancho, 1H, CONH), 13.15 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,12 min - 495, 497 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 495,2021, calculado para C₂₄H₂₈ClN₈O₂ (M+H)⁺: 495,2024.

Ejemplo 64

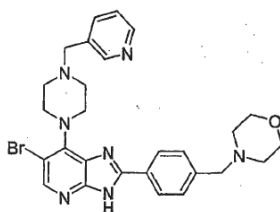
2-(4-(6-Cloro-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida



5 A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida (0,036 g, 0,09 mmol) y etanol (3 ml) se le añadió p-anisaldehído (0,024 g, 0,18 mmol) con la ayuda de etanol (1 ml) seguido por una
 10 solución acuosa 1 M recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (0,36 ml, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 6,5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna Isolute de sílice de 10 g que se había eluido con acetato de etilo / diclorometano (v/v; 1:1), y metanol al 2% en acetato de etilo / diclorometano (v/v; 1:1). Se obtuvo el
 15 compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,008 g, 18%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H, isoxazol CH₃), 2.73 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.32 (s, 2H, NCH₂CO), 3.73 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.18 (s, 1H, isoxazol C-H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄OMe), 8.09 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.43 (s ancho, 1H, CONH), 13.38 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,00 min - 482, 484 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 482,1703, calculado para C₂₃H₂₅ClN₇O₃(M+H)⁺: 482,1707.

Ejemplo 65

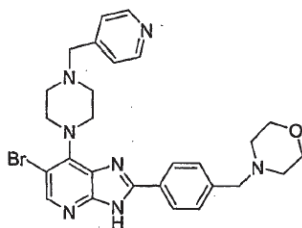
20 6-Bromo-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



25 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (0,047 g, 0,12 mmol) y EtOH (3,5 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,032 g, 0,16 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,48 ml, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g, y la elución de la columna con un gradiente de metanol (2 a 12%) en acetato de etilo / diclorometano (v/v; 4:1) produjo un sólido de color amarillo que se trituró con éter dietílico. Se recolectó el precipitado por filtración, y se lavó sucesivamente con éter dietílico, agua, y dietilo, luego se secó al vacío (0,009 g, 14%).
 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br t, 4H) y 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (morfolina N(CH₂)₂ y morfolina O(CH₂)₂), 2.62 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.67 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H) y 3.62 (s, 2H) (NCH₂-piridil y C₆H₄CH₂), 7.39 (dd, J = 5.3, 7.1 Hz, piridina 5-H), 7.47 (d; J = 7.7 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄ y 2,6-C₆H₄), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H, piridina 4-H), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.50 (dd, J = 1.6, 4.7 Hz, 1H, piridina 6- H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina 6-H), 13.48 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
 35 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,94 min - 548, 550 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 548,1776, calculado para C₂₇H₃₁BrN₇O (M+H)⁺: 548,1773.

Ejemplo 66

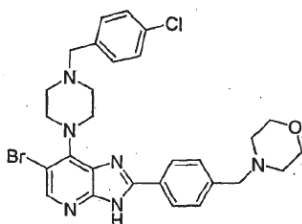
40 6-Bromo-2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



- 5 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (0,050 g, 0,13 mmol) y EtOH (4.5 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,032 g, 0,16 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 9 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g y la elución con un gradiente de metanol (0 a 15%) en acetato de etilo / diclorometano (v:v; 4:1). produjo un sólido de color amarillo. Se trituró este material con éter dietílico, y se recolectó el precipitado de color amarillo pálido por filtración, se lavó sucesivamente con éter dietílico, agua, y dietilo, luego se secó al vacío (0,002 g, 3%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.38 (s ancho, 4H) y 3.59 (t, J = 5.0 Hz; 4H) (protones de morfolina), 2.63 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.69 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H) y 3.62 (s, 2H) (NCH_2 -piridil y $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 2H piridina 3-H y 5-H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ($3,5\text{-C}_6\text{H}_4$ - y $2,6\text{-C}_6\text{H}_4$ -), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H, piridina 2-H y 6-H), 13.48 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
- 10 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 1,88$ min - 548, 550 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 548,1785, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}$ (M+H) $^+$: 548,1773.

Ejemplo 69

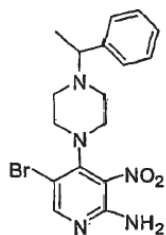
- 20 6-Bromo-7-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



- 25 A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,064 g, 0,15 mmol) y EtOH (6,5 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,038 g, 0,18 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,60 ml, 0,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 9 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g y la elución con un gradiente de metanol (0 a 9%) en acetato de etilo / diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,003 g, 3%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.38 (s ancho, 4H) y 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (morfolina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ y morfolina $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 2.61 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H) y 3.57 (s, 2H) ($\text{NCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ y $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 7.41 (m, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ($3,5\text{-C}_6\text{H}_4$ y $2,6\text{-C}_6\text{H}_4$); 8:23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.48 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
- 30 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,41$ min - 581, 583, 585 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de BrCl]. ESI-HRMS: Encontrado: 581,1442, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrClN}_6\text{O}$ (M+H) $^+$: 581,1431.

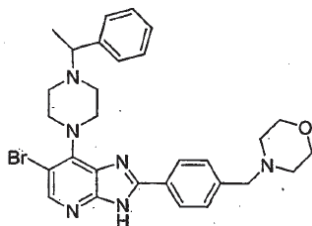
Ejemplo 70

- 40 5-Bromo-3-nitro-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



5 A una mezcla de 2-amino-5-bromo-4-cloro-3-nitropiridina (0,252 g, 1,00 mmol) e isopropanol (18 ml) se le añadió 1-(1-feniletil)piperazina (0,209 g, 1,10 mmol) seguido por diisopropiletamina (0,20 ml, 1,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con isopropanol (10 ml). Se recolectó el precipitado resultante por filtración, se lavó con isopropanol (3 x 5 ml), éter dietílico (3 x 5 ml), y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,300 g, 74%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.42 (m, 2H) y 2.54 (m, 2H) (piperazina N(CH₂)₂), 3.03 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.45 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH₃), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.23 (m, 1H) y 7.32 (m, 4H) (PhH), 8.13 (s, 1 H, piridina 6-H);
 10 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,51 min - 406, 408 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

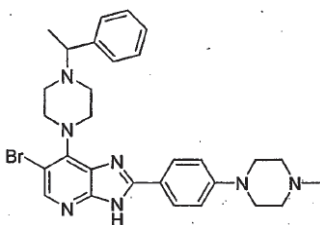
6-Bromo-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



15 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (0,060 g, 0,15 mmol) y EtOH (6,0 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,039 g, 0,19 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,60 ml, 0,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g y la elución con un gradiente de metanol (0 a 9%) en acetato de etilo / diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo que se trituró con éter dietílico. Se recolectó el precipitado por filtración, se lavó sucesivamente con éter dietílico, agua, éter dietílico, y se secó (0,002 g, 3%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 2.38 (s ancho, 4H) y 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (morfolina N(CH₂)₂ y morfolina O(CH₂)₂), 2.54 (s ancho, 2H), 2.63 (s ancho, 2H) y 3.65 (s ancho, 4H) piperazina N(CH₂)₂, 3.50 (q, 1H, CHCH₃), 3.57 (s, 2H, C₆H₄CH₂), 7.26 (m, 1H) y 7.37 (m, 4H) (PhH), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- y 2,6-C₆H₄-), 8.22 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.45 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
 20 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,14 min - 561, 563 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 561,1971, calculado para C₂₉H₃₄BrN₆O (M+H)⁺: 561,1977.

30 Ejemplo 71

6-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-7-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



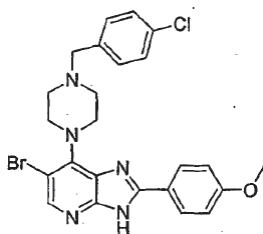
35 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (0,065 g, 0,16 mmol) y EtOH (7,5 ml) se le añadió 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído (0,042 g, 0,20 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,65 ml, 0,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h; luego se permitió que

se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g que se eluyó primero con metanol al 2% en acetato de etilo / diclorometano (v:v; 1:1) y luego un gradiente de metanol (2 a 8%) en cloroformo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color marrón después de trituración con éter dietílico a (0,007 g, 8%). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃), 2.50 (s, 3H, N-CH₃), 2.80 (s ancho, 6H), 2.90 (s ancho, 2H), 3.42 (s ancho, 4H) y 3.80 (s ancho, 4H) (8 x piperazina N(CH₂)₂), 3.70 (m, 1H, CHCH₃), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-N y 2,6-C₆H₄-N), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H, PhH), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H, PhH), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H) (PhH), 8.20 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,62 min - 560, 562 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 560,2141, calculado para C₂₉H₃₅BrN₇ (M+H)⁺: 560,2137.

Ejemplo 72

6-Bromo-7-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

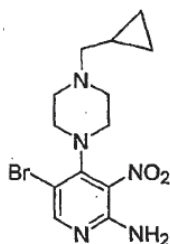


A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,051 g, 0,12 mmol) y EtOH (3 ml) se le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,026 g, 0,18 mmol) con la ayuda de EtOH (1 ml), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g y la elución con un gradiente de metanol (0 a 3%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 2:3) produjo un sólido de color amarillo pálido. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,026 g, 42%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂-C₆H₄Cl), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄OMe), 7.41 (m, 4 H, C₆H₄Cl), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.37 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,79 min - 512, 514, 516 [(M+H)⁺, patrón isotópico de BrCl]. ESI-HRMS: Encontrado: 512,0853, calculado para C₂₄H₂₄BrClN₅O (M+H)⁺: 512,0853.

Ejemplo 73

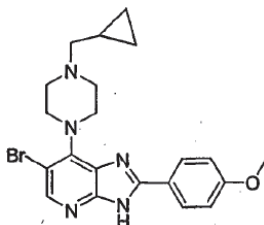
5-Bromo-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-3-nitro-piridin-2-ilamina



A una mezcla de 2-amino-5-bromo-4-cloro-3-nitropiridina (0,126 g, 0,50 mmol) e isopropanol (6 ml) se le añadió 1-ciclopropilmetilpiperazina (0,078 g, 0,55 mmol) con la ayuda de isopropanol (3 ml), seguido por diisopropiletamina (0,10 ml, 0,57 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con isopropanol (4 ml). Se recolectó el precipitado amarillo resultante por filtración, se lavó con isopropanol (2 x 4 ml), éter dietílico (3 x 4 ml), y se secó. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,096 g). Se concentró el filtrado al vacío, y la purificación del residuo resultante por cromatografía (columna Isolute de 10 g) eluyendo con un gradiente de metanol (2 a 4%) en diclorometano/acetato de etilo (v/v; 1:1) produjo 0,038 g adicionales del producto (rendimiento total: 76%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 0.08 (m, 2H) y 0.46 (m, 2H), (ciclopropilo CH₂), 0.86 (m, 1H, ciclopropilo CH), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H, N-CH₂-ciclopropilo), 2.57 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.06 (s ancho, 4H,

piperazina N(CH₂)₂, 6.96 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1 H, piridina 6-H);
LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,62 min - 356, 358 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

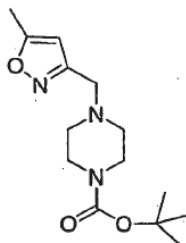
5 6-Bromo-7-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-2-(4-metoxi-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



10 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,043 g, 0,12 mmol) y EtOH (3 ml) se le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,027 g, 0,18 mmol) con la ayuda de EtOH (1 ml), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,48 ml, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g y la elución con un gradiente de metanol (0 a 4%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,012 g, 23%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 0,12 (m, 2H) y 0,50 (m, 2H) (ciclopropilo CH₂), 0,90 (m, 1H, ciclopropilo CH), 2,27 (d, J = 6.4 Hz, 2H, N-CH₂-ciclopropilo), 2,67 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3,66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 7,10 (d, J = 8.8 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe y 2,6-C₆H₄OMe), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.34 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
15 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,20 min - 442, 444 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 442,1240, calculado para C₂₁H₂₅BrN₅O (M+H)⁺: 442,1242.
20

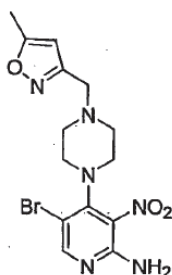
Ejemplo 74

25 ter-Butil éster del ácido 4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico



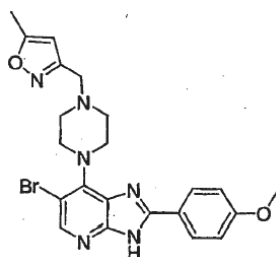
30 A una solución de 3-bromometil-5-metilisoxazol (0,102 g, 0,58 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió 1-BOC-piperazina (0,240 g, 1.30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h bajo una atmósfera de argón, luego se concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de acetato de etilo (30 a 70%) en éter de petróleo (60-80 °C) produjo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,124 g, 76%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.32 (t, J = 5.1 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.38 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 3.35 (br t, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.50 (s, 2H, NCH₂-isoxazol), 6.17 (s, 1H, isoxazol 4-H);
35 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,60 min - 282 [(M+H)⁺, 5%], 226 [(M^tBu)⁺, 100%].

5-Bromo-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina



Se agitó una solución de ter-butil éster del ácido 4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (0,200 g, 0,71 mmol) en diclorometano (6 ml) y TFA (8 ml) a temperatura ambiente durante 2 h luego se concentró al vacío, y se secó el residuo resultante al vacío. Se disolvió este material (supuestamente 0,70 mmol) en isopropanol (13 ml) y a esta solución se le añadió 2-amino-5-bromo-4-cloro-3-nitropiridina (0,157 g, 0,63 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,70 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con isopropanol (5 ml). Se recolectó el sólido resultante de color anaranjado por filtración, se lavó con isopropanol (2 x 5 ml), éter dietílico (3 x 5 ml), y se secó (0,170 g, 60%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 2.53 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.05 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, NCH₂-isoxazol), 6.21 (s, 1H, isoxazol 4-H), 6.97 (s, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,67 min - 397, 399 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

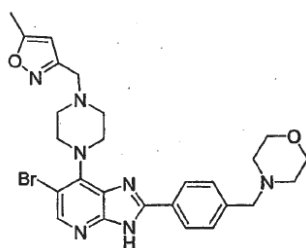
6-Bromo-2-(4-metoxi-fenil)-7-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina



A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,044 g, 0,11 mmol) y EtOH (3 ml) se le añadió 4-metoxibenzaldehído (0,023 g, 0,17 mmol) con la ayuda de EtOH (1 ml), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con acetato de etilo/diclorometano (v:v; 3:7) y luego metanol al 2,5% en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,023 g, 43%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 2.64 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.25 (s, 1H, isoxazol 4-H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄ OMe y 2,6-C₆H₄OMe), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.35 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,80 min - 483, 485 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 483,1150, calculado para C₂₂H₂₄BrN₆O₂ (M+H)⁺: 483,1144.

Ejemplo 75

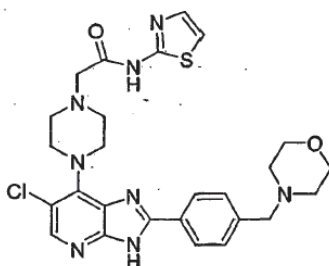
6-Bromo-7-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,044 g, 0,11 mmol) y EtOH (3.5 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,029 g, 0,14 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 19 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con acetato de etilo/diclorometano (v:v; 2:3) y luego un gradiente de metanol (2 a 8%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,012 g, 20%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s ancho, 4H) y 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (morfolina N(CH₂)₂ y morfolina O(CH₂)₂), 2.40 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 2.64 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H) y 3.60 (s, 2H) (C₆H₄CH₂N y NCH₂-isoxazol), 3.67 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.25 (s, 1H, isoxazol 4-H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- y 2,6-C₆H₄-), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.48 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,32 min - 552, 554 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 552,1713, calculado para C₂₆H₃₁BrN₇O₂ (M+H)⁺: 552,1722.

Ejemplo 76

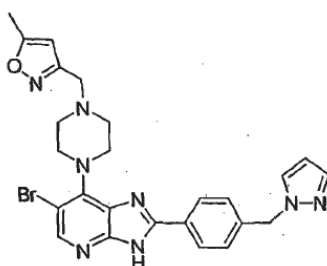
20 2-[4-[6-Cloro-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



25 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,044 g, 0,11 mmol) y EtOH (4,0 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,029 g, 0,14 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,44 ml, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 6%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,020 g, 33%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s ancho, 4H) y 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (morfolina N(CH₂)₂ y morfolina O(CH₂)₂), 2.78 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H) y 3.53 (s, 2H) (C₆H₄CH₂N y NCH₂CO), 3.75 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol-H), 7.48 (m, 3H, 3,5-C₆H₄- y tiazol-H), 8.12 (d, J = 9.7 Hz, 2H, 2,6-C₆H₄-), 8.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.89 (s, 1H, CONH), 13.46 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,50 min - 553, 555 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 553,1903, calculado para C₂₆H₃₀ClN₈O₂S (M+H)⁺: 553,1901.

Ejemplo 77

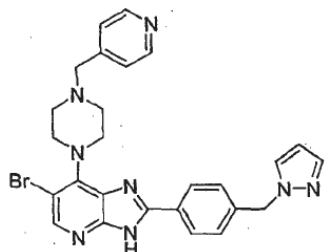
40 6-Bromo-7-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-pirazol-1-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,040 g, 0,10 mmol) y EtOH (3,5 ml) se le añadió 4-pirazol-1-ilmetil-benzaldehído (0,024 g, 0,13 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 3%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,020 g, 38%). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.40 (s, 3H, isoxazol 5- CH_3), 2.63 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.60 (s, 2H, NCH_2 -isoxazol), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 5.42 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$), 6.24 (s, 1H, isoxazol 4-H), 6.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, pirazol 4-H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) y 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) (3,5- C_6H_4 y 2,6- C_6H_4), 7.49 (d, $J = 1.4$ Hz, pirazol-H), 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, pirazol-H), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.50 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,64$ min - 533, 535 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 533,1418, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_8\text{O}$ (M+H) $^+$: 533,1413.

Ejemplo 78

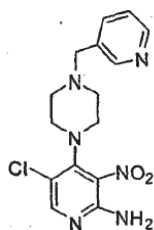
20 2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-bromo-7-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



25 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (0,039 g, 0,10 mmol) y EtOH (3,5 ml) se le añadió 4-pirazol-1-ilmetil-benzaldehído (0,024 g, 0,13 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C, durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (2 a 5%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,025 g, 48%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.63 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (s, 2H, NCH_2 -piridilo), 3.69 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 5.42 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$), 6.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, pirazol 4-H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H) y 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) (3,5- C_6H_4 - y 2,6- C_6H_4 -), 7.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, piridina 3-H, 5-H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, pirazol-H), 7.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, pirazol-H), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, piridina 2-H; 6-H), 13.50 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,35$ min - 529, 531 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 529,1458, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_8$ (M+H) $^+$: 529,1464.

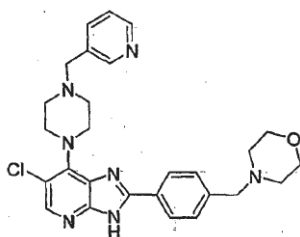
Ejemplo 79

40 5-Cloro-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamina



5 A una mezcla de 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,030 g, 0,14 mmol) e isopropanol (3,0 ml) se le añadió 1-[(3-piridil)metil]-piperazina (0,028 g, 0,16 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,18 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con isopropanol (2,5 ml). Se recolectó el precipitado por filtración y se lavó con isopropanol y éter dietílico. Se obtuvo así el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,036g, 75%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 3.06 (br t, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂-piridilo), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.36 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H, piridina-5-H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, piridina 4-H), 8.07 (s, 1H, 6-H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, piridina 6-H), 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H, piridina 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 1,77 min - 349, 351 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

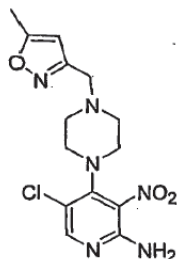
6-Cloro-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-7-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



15 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (0,031 g, 0,09 mmol) y EtOH (3,0 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,025 g, 0,12 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,36 ml, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (2 a 13%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 4:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,014 g, 30%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s ancho, 4H) y 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (morfolina N(CH₂)₂ y piridina O(CH₂)₂), 2.62 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H) y 3.61 (s, 2H) (NCH₂-piridil y C₆H₄CH₂N), 3.71 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 5.30, 8.2 Hz, piridina 5-H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H) y 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- y 2,6-C₆H₄-), 7.78 (d, J = 6.9 Hz, 1H, piridina 4-H), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.50 (dd, J = 1.50, 4.6 Hz, 1H, piridina 6-H), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, piridina 2-H), 13.42 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,87 min - 504, 506 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 504,2272, calculado para C₂₇H₃₁ClN₇O (M+H)⁺: 504,2278.

30 Ejemplo 80

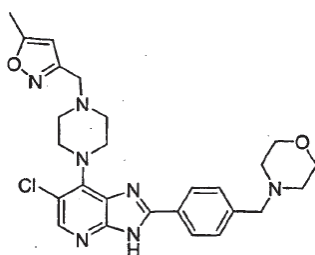
5-Cloro-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina



35

Se agitó una solución de ter-butil éster del ácido 4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (0,126 g, 0,45 mmol) en diclorometano (3,7 ml) y TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se concentró al vacío, y se secó el residuo resultante al vacío. Parte de este material (estimado 0,15 mmol) se disolvió en isopropanol (3 ml) y a esta solución se le añadió 2-amino-4,5-dicloro-3-nitropiridina (0,031 g, 0,15 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con isopropanol (3 ml). Se recolectó el precipitado amarillo resultante por filtración, se lavó con isopropanol (2 x 3 ml), éter dietílico (2 x 3 ml), y se secó (0,038 g, 73%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 2.52 (s ancho 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.06 (br t, J = 4.1 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂-isoxazol), 6.21 (s, 1H, isoxazol 4-H), 6.96 (s, 2H, NH₂), 8.06 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,49 min - 353, 355 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

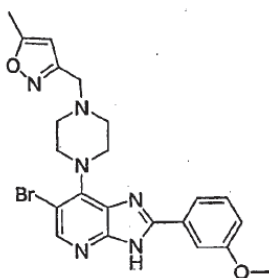
6-Cloro-7-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



A una mezcla de 5-cloro-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,031 g, 0,09 mmol) y EtOH (3,0 ml) se le añadió 4-morfolin-4-ilmetil-benzaldehído (0,025 g, 0,12 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,36 ml, 0,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 7%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,018 g, 39%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s ancho, 4H) y 3.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (morfolina N(CH₂)₂ y morfolina O(CH₂)₂), 2.40 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 2.63 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H) y 3.60 (s, 2H) (C₆H₄CH₂N y NCH₂-isoxazol), 3.70 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.25 (s, 1H, isoxazol 4-H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- y 2,6-C₆H₄-), 8.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.48 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,38 min - 508, 510 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 508,2229, calculado para C₂₆H₃₁ClN₇O₂ (M+H)⁺: 508,2228.

Ejemplo 81

6-Bromo-2-(3-metoxi-fenil)-7-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

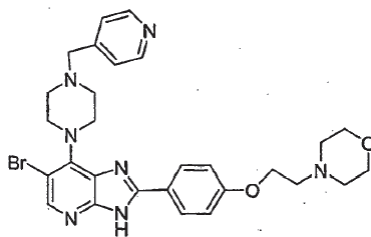


A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,040 g, 0,10 mmol) y EtOH (3 ml) se le añadió 3-metoxibenzaldehído (0,022 g, 0,16 mmol) con la ayuda de EtOH (1 ml), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con acetato de etilo/diclorometano (v:v; 3:7) y luego un gradiente de metanol (0 a 2%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido amarillento. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico

- (0,010 g, 21%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H, isoxazol 5-CH₃), 2.64 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂-isoxazol), 3.67 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.25 (s, 1 H, isoxazol 4-H), 7.09 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H, PhH), 7.45 (t, J = 8.3 Hz, 1 H, Ph 5-H), 7.76 (s, 1H, Ph 2-H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, PhH), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.50 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
- 5 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,81 min - 483, 485 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 483,1146, calculado para C₂₂H₂₄BrN₆O₂ (M+H)⁺: 483,1144.

Ejemplo 82

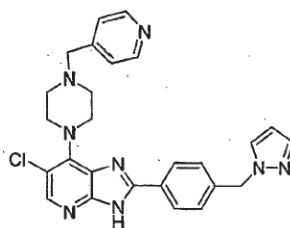
- 10 6-Bromo-2-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-7-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



- 15 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (0,040 g, 0,10 mmol) y EtOH (3.0 ml) se le añadió 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzaldehído (0,031 g, 0,13 mmol) con la ayuda de etanol (1ml) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 10%) en acetato de etilo / diclorometano (v:v; 1:1). produjo un sólido de color amarillo pálido. Se trituró este material con éter dietílico, y se recolectó el precipitado blanco resultante por filtración, y se lavó sucesivamente con éter dietílico, agua, y éter dietílico, luego se secó al vacío (0,014 g, 24%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H, morfolina O(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂-piridil), 3.68 (br t, 4H; piperazina N(CH₂)₂), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H; OCH₂CH₂N), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.12. (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- y 2,6-C₆H₄-), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H, piridina 3-H, 5-H), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, piridina 2-H, 6-H), 13.34 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
- 20 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,12 min - 578, 580 [(M+H)⁺ patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 578,1885, calculado para C₂₈H₃₃BrN₇O₂ (M+H)⁺: 578,1879.

Ejemplo 83

- 30 2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-cloro-7-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



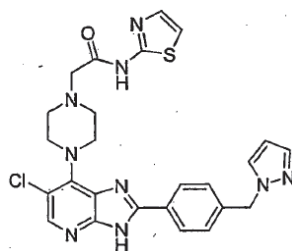
- 35 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (0,022 g, 0,06 mmol) y EtOH (2,5 ml) se le añadió 4-pirazol-1-ilmetil-benzaldehído (0,015 g, 0,08 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,24 ml, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 8%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,008 g, 27%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂-piridilo) 3.72 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 5.42 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1 H, pirazol 4-H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H) y 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-y 2,6-C₆H₄-), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H, piridina 3-H, 5-H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, pirazol-H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1 H; pirazol-H), 8.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, piridina 2-H, 6-H), 13.45 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);
- 40
- 45

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,22$ min - 485, 487 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 485,1966, calculado para C₂₆H₂₆ClN₈ (M+H)⁺: 485,1969.

Ejemplo 84

5

2-(4-(2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

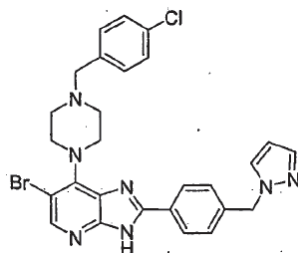


10 A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,028 g, 0,07 mmol) y EtOH (3,0 ml) se le añadió 4-pirazol-1-ilmetil-benzaldehído (0,017 g, 0,09 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,30 ml, 0,30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 5%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo pálido. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,006 g, 16%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.77 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CON), 3.73 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 5.41 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 1.9 Hz, 1 H, pirazol 4-H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, tiazol H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- y 2,6-C₆H₄-), 7.49 (d, 2H, tiazol-H, y pirazol-H), 7.86 (d, J = 1.84 Hz, 1H, pirazol-H), 8.11 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.89 (s, 1 H, CONH), 13.48 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,89$ min - 534, 536 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 534,1595, calculado para C₂₅H₂₅ClN₉OS (M+H)⁺: 534,1591.

Ejemplo 85

25

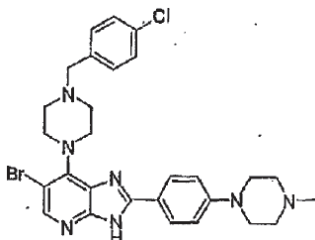
2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-bromo-7-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



30 A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,043 g, 0,14 mmol) y EtOH (4,0 ml) se le añadió 4-pirazol-1-ilmetil-benzaldehído (0,024 g, 0,13 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 22 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 2%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,023 g, 40%); RMN ¹H (500 MHz, DMSd-d₆) 2.66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂C₆H₄Cl), 3.66 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 5.42 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H, pirazol 4-H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H) y 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄CH₂N y 2,6-C₆H₄CH₂N), 7.40 (m, 4H, C₆H₄Cl), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, pirazol-H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H, pirazol-H), 8.23 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.54 (s ancho, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,72$ min - 562, 564, 566 [(M+H)⁺, patrón isotópico de BrCl]. ESI-HRMS: Encontrado: 562,1116, calculado para C₂₇H₂₆BrClN₇ (M+H)⁺: 562,1122.

Ejemplo 86

6-Bromo-7-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina

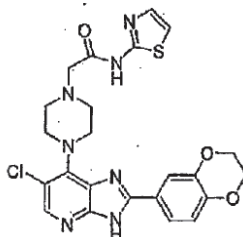


A una mezcla de 5-bromo-4-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,043 g, 0,10 mmol) y EtOH (6.0 ml) se le añadió 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzaldehído (0,027 g, 0,13 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,40 ml, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 20 h; luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con un gradiente de metanol (0 a 8%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo que se trituró con éter dietílico. Se recolectó el compuesto del título por filtración, y se lavó sucesivamente con éter dietílico; agua; y éter dietílico (0,014 g; 24%); RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) 2.40 (s, 3H, N-Me), 2.67 (br t, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.74 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.37 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.64 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 3.79 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H) y 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$ y 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H) y 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H) ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,54$ min - 580, 582, 584 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de BrCl]. ESI-HRMS: Encontrado: 580,1587; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrClN}_7$ (M+H) $^+$: 580,1586.

Ejemplo 87

2-[4-[6-Cloro-2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-ilacetamida

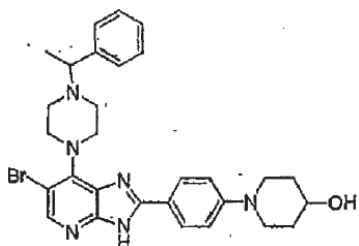


A una mezcla de 2-[4-(2-amino-5-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0,024 g, 0,06 mmol) y EtOH (3,0 ml) se le añadió 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbaldehído (0,017 g, 0,10 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,35 ml, 0,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 22 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo resultante sobre sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución con metanol al 2% en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo pálido. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,007 g, 23%); RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.77 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40 (s, 2H, NCH_2CON), 3.73 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.31 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H, PhH), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, tiazol H), 7.69 (m, 2H, PhH), 8.08 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.87 (s, 1H, CONH), 13.30 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 4,04$ min - 512, 514 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 512,1271, calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: 512,1272.

Ejemplo 88

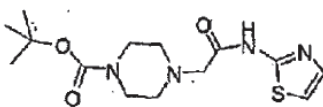
1-(4-[6-Bromo-7-[4-(1-fenil-etil)-piperazin-1-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-fenil)-piperidin-4-ol



A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-[4-(1-phenil-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamina (0,036 g, 0,09 mmol) y EtOH (4,6 ml) se le añadió 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzaldehído (0,025 g, 0,12 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,38 ml, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 22 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, se colocó el polvo que corre libremente en una columna de sílice Isolute de 10 g y la elución con un gradiente de metanol (0 a 5%) en acetato de etilo/diclorometano (v:v; 1:1) produjo un sólido de color amarillo. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco después de trituración con éter dietílico (0,016 g, 32%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.45 (m, 2H) y 1.82 (m, 2H) (piperidina CH₂), 2.54 (m, 2H), 2.62 (s ancho, 2H), 2.98 (t, 2H) y 3.70 (m, 3H) (piperazina N-(CH₂)₂, piperidina CH₂ y piperidina CHOH), 3.50 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH₃), 3.67 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.67 (d, J = 4.1 Hz, CHOH, intercambiable con D₂O), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H) y 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-N y 2,6-C₆H₄-N), 7.26 (m, 1H) y 7.35 (m, 4H) (Ph H), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.16 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,39 min - 561, 563 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 561,1976, calculado para C₂₉H₃₄BrN₆O (M+H)⁺: 561,1977.

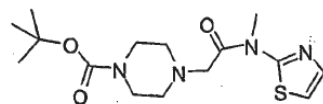
Ejemplo 89

ter-Butil 4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperazina-1-carboxilato



A un matraz fondo redondo que contenía ácido 2-(1-tert-butoxicarbonil-piperazin-4-il)-acético x 2HCl (4,150 g, 0,54 mmol) se le añadió 2-aminotiazol (0,059 g, 0,59 mmol) y diclorometano anhidro (7 ml). Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo bajo una atmósfera de argón, y luego se le añadió diisopropiletamina (0,29 ml, 1,66 mmol) seguido por PyBOP (0,280 g, 0,54 mmol). Se removió el baño de hielo, y se dejó agitando la mezcla de reacción durante 20 h bajo una atmósfera de argón. Se removió el solvente al vacío, se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 20 g que se había eluido con 30 a 50 % de acetato de etilo en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro que solidificó al permanecer en reposo a temperatura ambiente (0,123 g, 70%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (br t oscurecido por el pico del solvente, piperazina NCH₂), 3.31 (s, 2H, NCH₂CO), 3.34 (br t, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H), 7.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H), 11.84 (s, 1H, CONH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 3,00 min - 327 [(M+H)⁺, 100%].

Tert-butil 4-(2-(metil(tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato

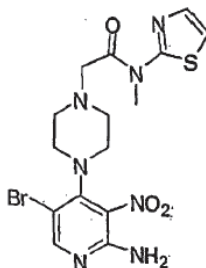


A una solución de ter-butil 4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperazina-1-carboxilato (0,056 g, 0,17 mmol) en DMF anhidro (1,0 mL) enfriada en un baño de hielo bajo una atmósfera de argón se le añadió hidruro de sodio (60% de dispersión; 7,8 mg, 0,19 mmol). Se continuó la agitación a 0 °C durante 2 min y luego se le añadió yoduro de metilo (0,048 g, 0,34 mmol) con la ayuda de DMF (0,4 mL), se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h bajo una atmósfera de argón, y luego se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y salmuera (30 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (30 mL), y se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (2 x 30 mL), se secó (Na_2SO_4), y concentró al vacío. La purificación por cromatografía (columna Isolute de 10 g, acetato de etilo al 80% en éter de petróleo 60-80 °C) produjo el compuesto del título como un aceite (0,036 g, 62%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.33 (s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.58 (s, 2H,

NCH₂CO), 3.68 (s, 3H, CH₃), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H), 7.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H);
LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 2,63 min - 341 [(M+H)⁺, 100%].

2-(4-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-(tiazol-2-il)acetamida

5



10

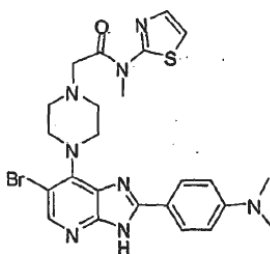
A una solución de ter-butyl 4-(2-(metil(tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se removieron los solventes a presión reducida para producir N-metil-2-(piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida como las sal de TFA que se secó al vacío. A una mezcla de este material (supuestamente 0,20 mmol) e isopropanol (3,8 ml) se le añadió 2-amino-5-bromo-4-cloro-3-nitropiridina (0,050 g, 0,20 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,126 g, 0,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 20 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con 20 % a 40% de acetato de etilo en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,042 g, 46%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.69 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.08 (br, s, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H; NCH₂CO), 3.70 (s, 3H, N-CH₃), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H, tiazol H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H, tiazol H), 8.17 (s, 1H, 6-H);

15

20

LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 2,75 min - 456, 458 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

2-(4-(6-Bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-(tiazol-2-il)acetamida



25

A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-metil-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,035 g, 0,08 mmol), etanol (3,5 ml), y 4-dimetilaminobenzaldehído (0,016 g, 0,11 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,32 ml, 0,32 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 3 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se colocó el polvo que corre en forma libre en una columna de sílice Isolute de 10 g que se había eluido con 30 % a 60% de acetato de etilo en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,006 g, 14%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.66 (s ancho, 6H, piperazina N(CH₂)₂ y NCH₂CO), 3.75 (s, 3H, N-CH₃), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H) y 8.01 (d, J = 9.7 Hz, 2H) (3,5-CaH₄NMe₂ y 2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.31 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol 5-H), 7.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H, tiazol-H), 8.15 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H);

30

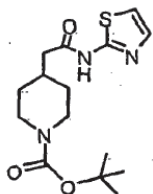
35

LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 3,77 min - 555, 557 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 555,1294, calculado para C₂₄H₂₈BrN₈OS (M+H)⁺: 555,1290.

Ejemplo 90

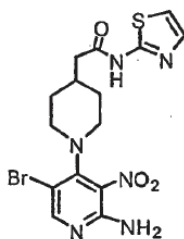
40

ter-Butil 4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperidina-1-carboxilato



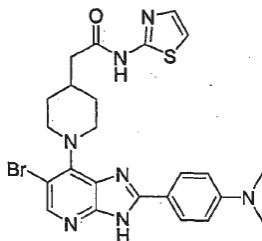
5 A una mezcla de ácido 2-(1-terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il) acético (0,200 g, 0,8 mmol), 2-aminotiazol (0,099 g, 0,98 mmol), y cloroformo anhidro (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,64 mmol) seguido por HBTU (0,371 g, 0,98 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice; y se colocó en una columna Isolute de 20 g. La elución de la columna con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1) produjo el compuesto del título como un sólido de color blanco; LC (Método B) - MS (ESI, m/z) $T_R = 7,11$ min - 348 [(M+Na)⁺, 70%].

10 2-(1-(2-Amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



15 A una solución de ter-butil 4-(2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)piperidin-1-carboxilato (0,82 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró al vacío. Se colocó el producto crudo en una columna SCX de 5 g que se había eluido con amoníaco 0,1 M en metanol para producir el producto deseado como un sólido de color blanco. Se añadió parte de este material (0,098 g, 0,43 mmol) a una mezcla de 5-bromo-4-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (0,100 g, 0,39 mmol), isopropanol (10 ml), y diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,59 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante la noche, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente; se concentró al vacío, y se colocó el residuo en una columna de sílice Isolute de 10 g. La elución de la columna con diclorometano, acetato de etilo al 30% en diclorometano, y finalmente metanol al 3% en cloroformo produjo el compuesto del título como un sólido anaranjado oscuro (0,164 g, 94%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.42(m, 2H) y 1.69 (d, J = 10,5 Hz, 2H) (piperidina C(CH₂)₂), 1.99 (m, 1 H, piperidina CH), 2.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 11.0 Hz, 2H) y 3.23 (br d, 2H), (piperidina N(CH₂) y CH₂CON), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H) y 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H) (tiazol 4-H y 5-H), 8.14 (s, 1 H, 6-H), 12.08 (s, 1H, CONH); LC (Método B) -MS (ESI, m/z) $T_R = 7,17$ min - 441, 443 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

25 2-[1-[6-Bromo-2-(4-dimetilamino-fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-piperidin-4-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

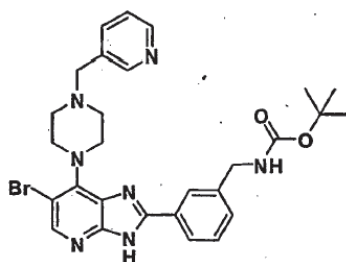


30 A una mezcla de 2-(1-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperidin-4-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,110 g, 0,25 mmol) y etanol (6 ml) se le añadió 4-dimetilaminobenzaldehído (0,049 g, 0,32 mmol) seguido por una solución acuosa 1 M recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1,0 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 18 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y concentró al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice, y se colocó el polvo que corre libremente en una columna Isolute de sílice de 10 g que se había eluido con acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1), 3% metanol en acetato de etilo/diclorometano (v/v; 1:1), 3% metanol en acetato de etilo, y MeOH al 3% en cloroformo.

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico/metanol (0,027 g, 20%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (m, 2H) y 1.80 (br d, 2H), (piperidina CCH₂), 2.08 (m, 1 H, piperidina CH), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.47 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.38 (m, oscurecido por una señal de agua), y 3.81 (d, J = 11.5 Hz, 2H), (piperidina N(CH₂)₂, y CH₂CON), 6.80 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 3,5-ArH), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz) y 7.47 (d, 1H, J = 3.6 Hz) (tiazol 4-H y 5-H), 8.00 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2,6-ArH), 8.13 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 12.14 (s, 1H, CONH), 13.13 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) T_R = 8,25 min - 540 / 542 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br, 100%]; ESI-HRMS Encontrado: 540,1182, calculado para C₂₄H₂₇BrN₇OS (M+H)⁺: 540,1181.

Ejemplo 91

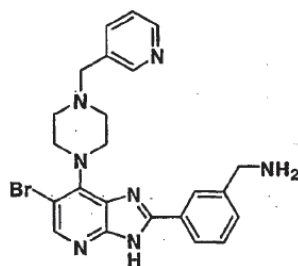
ter-Butil 3-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (200 mg, 0,51 mmol), DMF (0,45 mL), etanol (2,55 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 1,53 mmol, 1,53 mL) y ter-butil N-(3-formilbencil)carbamato (1,1 eq., 0,21 mmol, 132 mg). Después de 18 h, se concentró al vacío y la cromatografía en columna (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (89 mg, 30%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.66 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂NH-BOC), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H, fenil H-4 o H-6), 7.39 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.45 (t, br, J = 5.7 Hz, 1H, NH-BOC), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H, fenil H-5), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, piridina H-4), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H, fenil H-4 o H-6), 8.10 (s, br, 1H, fenil H-2), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (d, br, J = 3.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.57 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.52 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 5,45 min - 578, 580 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 578,1884, calculado para C₂₈H₃₂BrN₇O₂ (M+H)⁺: 578,1879.

Ejemplo 92

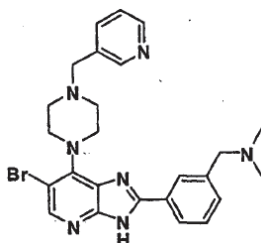
3-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 3-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato (70 mg, 0,12 mmol), TFA (0,6 mL) y CH₂Cl₂ (2 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (49 mg, 84%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.68 (t, J = 4.3 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.40 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.48-7.50 (m, 2H, fenil H-4 & H-6), 7.80 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.02-8.05 (m, 1H, fenil H-5), 8.18 (s, br, 1H, fenil H-2), 8.25 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina H-2); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,44 min - 478, 480 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br], ESI-HRMS: Encontrado: 478,1354, calculado para C₂₃H₂₄BrN₇ (M+H)⁺: 478,1355.

Ejemplo 93

5 1-(3-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)-N,N-dimetil-metanamina

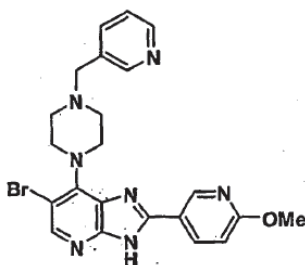


10 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 1-(4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)-N,N-dimetil-metanamina, pero aquí utilizando (3-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil) piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina (30 mg, 0,063 mmol), THF (1 mL), MeOH (1 mL), formaldehído (3,0 eq., 0,19 mmol, 15.0 mL) y NaBH₃CN (3.0 eq., 0,19 mmol, 12 mg). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto (15 mg, 49%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.68 (s, br, 6H, CH₂NMe₂ & piperazina N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.43-7.52 (2m, 2H, fenil H-4 & H-6), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, piridina H-4), 8.07-8.10 (m, 1H, fenil H-5), 8.15 (s, br, 1H, fenil H-2), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H, piridina H-6), 8.57 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.53 (s, br, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

15 LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,60 min - 506, 508 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 506,1671, calculado para C₂₅H₂₈BrN₇ (M+H)⁺: 506,1668.

20 Ejemplo 94

6-Bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

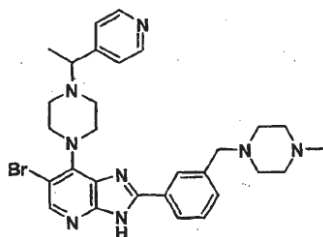


25 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,19 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,57 mmol, 0,57 mL) y 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (1,1 eq., 0,21 mmol, 29 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (31 mg, 34%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H; NCH₂Ar), 3.68 (s ancho; 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H, metoxipiridina H-5), 7.40 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.79 (d, br, J = 7.8 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8:43 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, metoxipiridina H-4), 8.50 (d, br, J = 3.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.57 (s, 1H, piridina H-2), 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H, metoxipiridina H-2), 13.53 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

30 LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,35 min - 480, 482 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 480,1140, calculado para C₂₂H₂₂BrN₇O (M+H)⁺: 480,1147.

Ejemplo 95

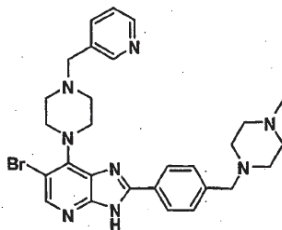
40 6-Bromo-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,12 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,37 mmol, 0,37 mL) y 3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzaldehído (1,1 eq., 0,14 mmol, 29 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) produjo el producto (19 mg, 27%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.17 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.37-2.48 (m, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.55-2.58 (m, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.64-2.67 (m, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CHCH₃), 3.68 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H, fenil H-6), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H, fenil H-5), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H, fenil H-4), 8.14 (s, br, 1H, fenil H-2), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H, piridina H-2 & H-6), 13:52 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 3,07$ min - 575, 577 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 575,2274, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrN}_8$ (M+H)⁺: 575,2246.

Ejemplo 96

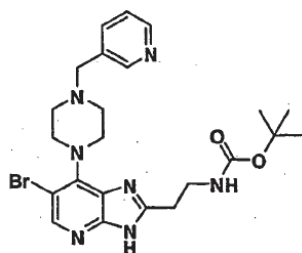
6-Bromo-2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,13 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,38 mmol, 0,38 mL) y 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzaldehído (1,1 eq., 0,14 mmol, 31 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) produjo el producto (15 mg, 21%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.34-2.38 (m, 8H, 2 x piperazina N(CH₂)₂), 2.62 (t, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.52 (s, 2H, NCH₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂), 3.70 (t; J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H, piridina H-5), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, piridina H-4), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina H-2), 13.47 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 1,91$ min - 561, 563 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 561,2086, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_8$ (M+H)⁺: 561,2090.

Ejemplo 97

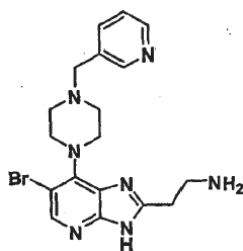
ter-Butil 2-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)etil-carbamato



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-2-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (64 mg, 0,16 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,49 mmol, 0,49 mL) y ter-butil 3-oxopropilcarbamato (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron 2003, 59, 1719) (1,1 eq., 0,18 mmol), 31 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (31 mg, 37%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.58 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3.30 (ocultado por el pico de DMSO, 2H, CH₂CH₂NH), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.59 (s, 2H, NCH₂Ar), 6.92 (s, br, 1H, NH), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.76 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, piridina H-4), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H, piridina H-6), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H, piridina H-2), 12.79 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,10 min - 516, 518 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 516,1735, calculado para C₂₃H₃₀BrN₇O₂ (M+H)⁺: 516,1723.

15 Ejemplo 98

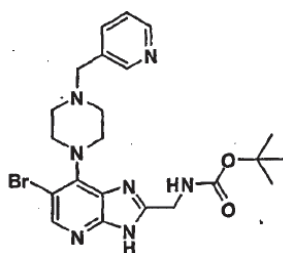
2-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)etanamina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para (4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 2-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)etil-carbamato (20 mg, 0,058 mmol), TFA (0,2 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (15 mg, 93%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.58 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂Ar), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.77 (d, br, J = 7.8 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.18 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 4.49 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H, piridina H-6), 8.55 (d, J = 1,1 Hz, 1 H, piridina H-2); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 0,73 min - 416, 418 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 416,1201, calculado para C₁₈H₂₂BrN₇ (M+H)⁺: 416,1205.

30 Ejemplo 99

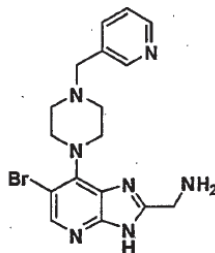
35 ter-Butil (6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)etil-carbamato



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo(4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (40 mg, 0,10 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,31 mmol, 0,31 mL) y ter-butil 3-oxoetilcarbamato (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron 2003, 59, 1719) (1,1 eq., 0,11 mmol, 18 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (10 mg, 19%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.57 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.56 (t, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂Ar), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂NH), 7.28 (s, br, 1H, NH), 7.37 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.75 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.19 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.53 (d; J = 1.7 Hz, 1H, piridina H-2), 12.86 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,01 min - 502, 504 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 502,1577, calculado para C₂₂H₂₈BrN₇O₂ (M+H)⁺: 502,1566.

15 Ejemplo 100

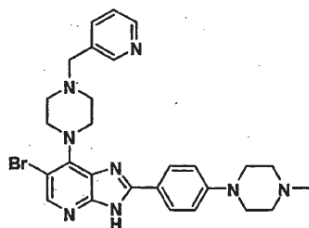
(6-Bromo-7-4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanamina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para (4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil (6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil-carbamato (10 mg, 0,020 mmol), TFA (0,2 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (7 mg, 88%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.57 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂Ar), 4.04 (s, br, 2H, CH₂NH₂), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.24 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina H-2); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 0,70 min - 402, 404 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 402,1045, calculado para C₁₇H₂₀BrN₇ (M+H)⁺: 402,1042.

30 Ejemplo 101

6-Bromo-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



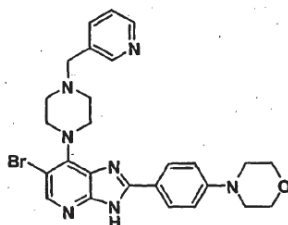
35

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-(4-metilpiperazino)benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (11 mg, 39%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.63 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.30 (oculto por el pico de DMSO, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (t, J = 4.2 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.40 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.79 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.18 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.57 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.22 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,98 min - 547, 549 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 547,1951, calculado para C₂₇H₃₁BrN₈ (M+H)⁺: 547,1933.

Ejemplo 102

4-(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina

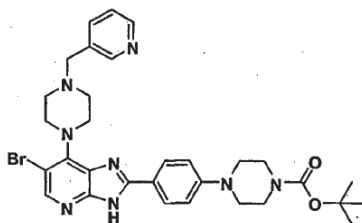


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-morfolin-4-il-benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 37%) como un sólido de color blancuzco; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.24 (t, J = 4.9 Hz, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 4H, morfolina O(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, piridina H-2), 13.22 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,12 min - 534, 536 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 534,1606, calculado para C₂₆H₂₈BrN₇O (M+H)⁺: 534,1617.

Ejemplo 103

ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato



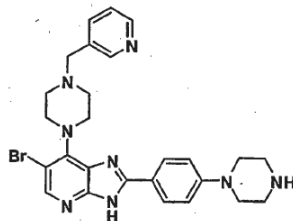
Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,13 mmol), DMF (0,3 mL), etanol (1,2 mL), 1 M Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,38 mmol, 0,38 mL) y ter-butil éster del ácido 4-(4-formilfenil)piperazina-1-carboxílico (1,1 eq., 0,14 mmol, 43 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (25 mg, 31%) como un sólido de color blancuzco; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.61 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.26 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.48 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.78 (d, br, J = 7.7 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-2 &

H-6), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H, piridina H-2), 13.22 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);
 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 4,03$ min - 633, 635 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 633,2293, calculado para C₃₁H₃₇BrN₈O₂ (M+H)⁺: 633,2301.

5

Ejemplo 104

6-Bromo-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



10

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para (4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (16 mg, 0,025 mmol), TFA (0,25 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (10 mg, 75%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.50 (oculto por el pico de DMSO, 2H, piperazina NCH₂), 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.00 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 3.30 (oculto por el pico de DMSO, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1 H, piridina H-5), 7.78 (d, br, J = 7.7 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1 H, piridina H-6), 8.56 (s, br, 1 H, piridina H-2), 13.23 (s, br; 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);
 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,72$ min - 533, 535 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 533,1786, calculado para C₂₆H₂₉BrN₈ (M+H)⁺: 533,1777.

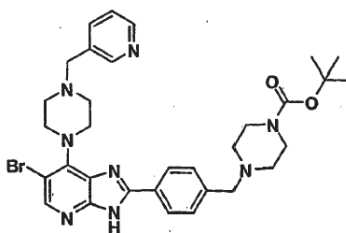
15

20

Ejemplo 105

25

ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)piperazina-1-carboxilato



30

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (50 mg, 0,13 mmol), DMF (0,3 mL), etanol (1,2 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,38 mmol, 0,38 mL) y ter-butil 4-(4-formilbencil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,14 mmol, 45 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (22 mg, 27%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.32 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.78 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, piridina H-4), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.50 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H, piridina H-2), 13.46 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);
 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,59$ min - 647, 649 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 647,2461, calculado para C₃₂H₃₉BrN₈O₂ (M+H)⁺: 647,2458.

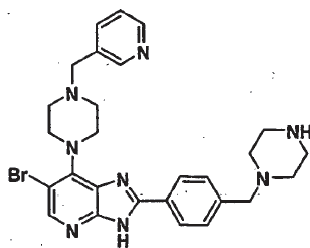
35

40

Ejemplo 106

45

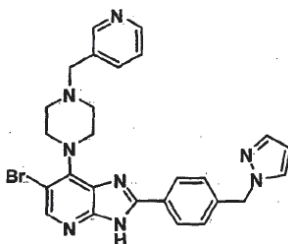
6-Bromo-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil) piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)piperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,015 mmol), TFA (0,25 mL) y CH_2Cl_2 (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (6 mg, 71 %) como un sólido de color amarillo; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 2.46-2.49 (m, 1 H, piperazina NCH₂), 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.93 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 3.30 (oculto por el pico de DMSO, 2H, piperazina NCH₂), 3.34-3.38 (m, 2H, piperazina NCH₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.67 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H, piridina H-5), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.78 (d, br, J = 7.6 Hz, 1H, piridina H-4), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (d, br, J = 4.6 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (s, br, 1 H, piridina H-2); LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,64 min - 547, 549 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 547,1919, calculado para C₂₁H₃₁BrN₈ (M+H)⁺: 547,1933.

15 Ejemplo 107

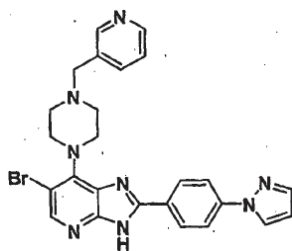
2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-(1H-pirazol-1-ilmetil)benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) produjo el producto (11 mg, 41%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H; CH₂), 3.66 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 5.41 (s, 2H, PhCH₂), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, pirazol H-4), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, piridina H-4), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.23 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina H-2), 13.49 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,03 min - 529, 531 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 529,1450, calculado para C₂₆H₂₅BrN₈ (M+H)⁺: 529,1464.

35 Ejemplo 108

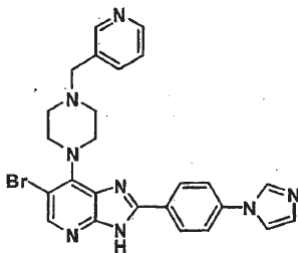
2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), 1 M Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 38%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.61 (t, br, J = 2.0 Hz, 1H, pirazol H-4), 7.41 (s, br, 1H, piridina H-5), 7.80 (s, br, 1H, piridina H-4), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.26 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.50 (s, br, 1H, piridina H-6), 8.58 (s, br, 1H, piridina H-2), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 13.56 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,23 min - 515, 517 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 515,1316, calculado para C₂₅H₂₃BrN₈ (M+H)⁺: 515,1307.

15 Ejemplo 109

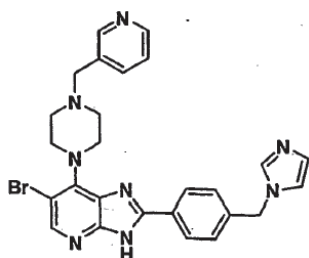
2-(4-(1H-Imidazol-1-il)fenil)-6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (7 mg, 27%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.63 (s, br, 2H, CH₂), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.16 (s, 1H, imidazol H-2), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.79 (td, J = 7.8, 1-5 Hz, 1H, piridina H-4), 7.85 (s, br, 1H, imidazol H-4 o H-5), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.26 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.39 (s, br, 1H, imidazol H-4 o H-5), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz; 1H, piridina H-6), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H, piridina H-2), 13.59 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,17 min - 515, 517 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 515,1297, calculado para C₂₅H₂₃BrN₈ (M+H)⁺: 515,1307.

35 Ejemplo 110

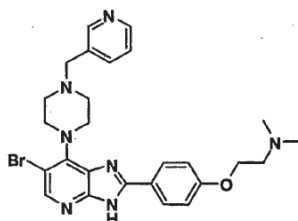
2-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenil)-6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (6 mg, 22%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 5.28 (s, 2H, PhCH₂), 6.93 (s, br, 1H, imidazol H-2), 7.21 (s, br, 1H, imidazol H-4 o H-5), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.78 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, piridina H-4), 7.79 (s, br, 1H, imidazol H-4 o H-5), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, piridina H-2), 13.51 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,03 min - 529, 531 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 529,1462, calculado para C₂₆H₂₅BrN₈ (M+H)⁺: 529,1464.

15 Ejemplo 111

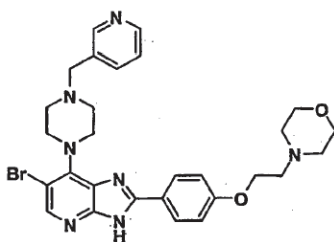
2-(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenoxi)-N,N-dimetil-etanamina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,076 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,23 mmol, 0,23 mL) y 4-(2-(dimetilamino)etoxi)benzaldehído (1,2 eq., 0,091 mmol, 18 mg). Después de 6 h, concentración al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 85:15) produjo el producto (10 mg, 23%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.23 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H, Me₂NCH₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H, OCH₂), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1 H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H, piridina H-2), 13.34 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,89 min - 536, 538 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 536,1769, calculado para C₂₆H₃₀BrN₇O (M+H)⁺: 536,1773.

35 Ejemplo 112

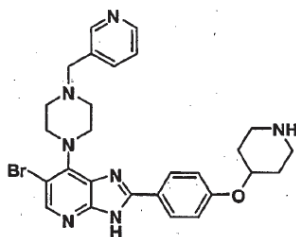
4-(2-(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenoxi)etil)morfolina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,076 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,23 mmol, 0,23 mL) y 4-(2-morfolinoetoxi)benzaldehído (1,2 eq., 0,091 mmol, 22 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15) produjo el producto (8 mg, 19%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 2.62 (t, J = 4.0 Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, $\text{PhOCH}_2\text{CH}_2$), 3.30 (oculto por el pico del agua de DMSO , 4H, morfolina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H, morfolina $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.17 (q, J = 5.8 Hz, $\text{PhOCH}_2\text{CH}_2$), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (ddd, J = 7.6, 4.8, 0.4 Hz, 1H, piridina H-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, piridina H-4), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.20 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H, piridina H-2), 13.39 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 1,92$ min - 578, 580 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 578,1876, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2$ (M+H)⁺: 578,1879.

Ejemplo 113

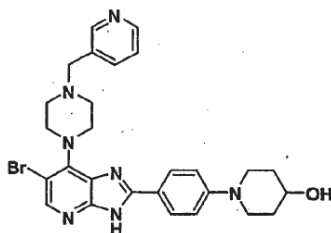
6-Bromo-2-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,076 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,23 mmol, 0,23 mL) y 4-(piperidin-4-iloxi)benzaldehído (1,2 eq., 0,091 mmol, 22 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15) produjo el producto (10 mg, 24%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 1.77-1.81 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.09-2.11 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.62 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00-3.07 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 3.20-3.24 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 3.62 (s, 2H, NCH_2), 3.66 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.70-4.76 (m, 1H, piperidina CH), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.78 (d, br, J = 7.8 Hz, piridina H-4), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.42 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 2,17$ min - 548, 550 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 548,1774, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}$ (M+H)⁺: 548,1773.

Ejemplo 114

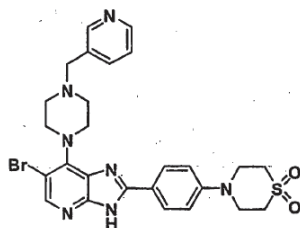
1-(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)piperidin-4-ol



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,076 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), 1 M Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,23 mmol, 0,23 mL) y 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzaldehído (1.2 eq), 0,091 mmol, 19 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa, (CH₂Cl₂-MeOH, 85:15) produjo el producto (11 mg, 26%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.41-1.49 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.81-1.84 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.62 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.97-3.02 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 3.62 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.66-3.70 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 4.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CHOH), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H, piridina H-5), 7.78 (d, br, J = 7.8 Hz, 1H, piridina H-4), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (d, br, J = 4.5 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.17 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,87 min - 548, 550 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 548,1777, calculado para C₂₇H₃₀BrN₇O (M+H)⁺: 548,1773.

Ejemplo 115

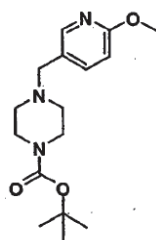
4-(4-(6-Bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)-1,1-dioxotiomorfolina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,076 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,23 mmol, 0,23 mL) y 4-(1,1-dioxotiomorfolino)benzaldehído (1,1 eq., 0,084 mmol, 20 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (14 mg, 32%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.14 (t, J = 4.7 Hz, 4H, 1,1-dioxotiomorfolina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.91 (t, J = 5.0 Hz, 4H, 1,1-dioxotiomorfolina S(CH₂)₂), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.39 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H, piridina H-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, piridina H-4), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.18 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8:49 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, piridina H-2), 13.26 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,79 min - 582, 584 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

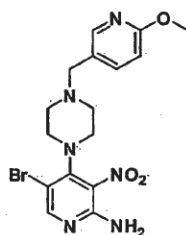
Ejemplo 116

ter-Butil 4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato



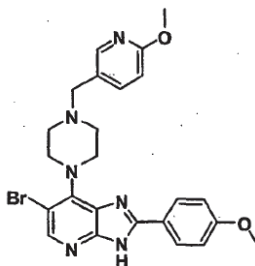
5 Se trató una solución de 6-metoxi-3-piridina carboxaldehído (100 mg, 0,73 mmol) en etanol (2 mL) y ácido acético (0,2 mL) a temperatura ambiente con ter-butil-1-piperazina carboxilato (2,5 eq., 1,82 mmol, 339 mg) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,95 eq., 0,69 mmol, 44 mg) en porciones y luego se agitó la reacción durante 16 h. Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (EtOAc) produjo el producto (168 mg, 75%) como un aceite incoloro; δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.00 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 2.39 (t, J = 4.7 Hz, 2H, piperazina NCH₂), 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.45 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, metoxipiridina H-5), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H, metoxipiridina H-4), 8.05 (d, br, J = 2.3 Hz, 1H, metoxipiridina H-2); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,08 min - 308 [(M+H)⁺]. ESI-HRMS: Encontrado: 308,1964, calculado para C₁₆H₂₅N₃O₃ (M+H)⁺: 208,1974.

5-Bromo-4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



15 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,54 mmol, 165 mg), TFA (1 mL) y CH₂Cl₂ (3 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (123 mg, 0,49 mmol) en iPrOH (3,5 mL) y DIPEA (1 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (89 mg, 40% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.50 (oculto por el pico de DMSO, s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.05 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.48 (s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H, piridina H-5), 6.98 (s, br; 2H, NH₂), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H, piridina H-4), 8.07 (d, J = 1,1 Hz, 1H, piridina H-2), 8.16 (s, 1 H, bromopiridina H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,33 min - 423, 425 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 423,0777, calculado para C₁₆H₁₉BrN₆O₃ (M+H)⁺: 423,0780.

6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



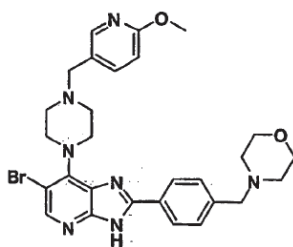
30 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (30 mg, 0,071 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,21 mmol, 0,21 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,078 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (20 mg, 56%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60

(s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.52 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H, metoxipiridina H-5), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil H-2 & H-6), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H, metoxipiridina H-4), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H, metoxipiridina H-2), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.34 (s, br, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

5 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,40 min - 509, 511 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 509,1298, calculado para C₂₄H₂₅BrN₆O₂ (M+H)⁺: 509,1301.

Ejemplo 117

10 4-(4-(6-Bromo-7-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina

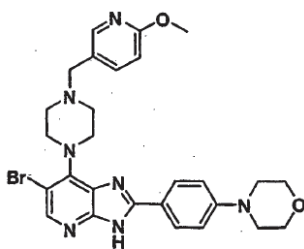


15 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (20 mg, 0,047 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,14 mmol, 0,14 mL) y 4-(morfolinometil)benzaldehído (1,1 eq., 0,052 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (12 mg, 44%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (s, br, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 2.61 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H, NCH₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H) y 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (piperazina N(CH₂)₂) y morfolina O(CH₂)₂, 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, metoxipiridina H-5), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H, metoxipiridina H-4), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H, metoxipiridina H-2), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.49 (s, br 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

20 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,17 min - 578, 580 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 578,1879, calculado para C₂₈H₃₂BrN₇O₂ (M+H)⁺: 578,1879.

Ejemplo 118

30 4-(4-(6-Bromo-7-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina

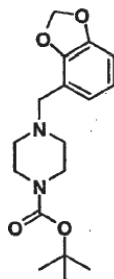


35 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (20 mg, 0,047 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,14 mmol, 0,14 mL) y 4-morfolin-4-il-benzaldehído (1,1 eq., 0,052 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 37%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.59 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 3.52 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 4H, morfolina O(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H, metoxipiridina H-5), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 1 H, metoxipiridina H-4), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.11 (s, br, 1H, metoxipiridina H-2), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.22 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

40 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,38 min - 564, 566 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 564,1733, calculado para C₂₇H₃₀BrN₇O₂ (M+H)⁺: 564,1723.

Ejemplo 119

ter-Butil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato



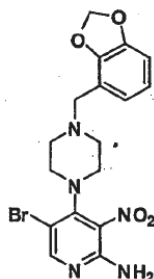
5

Se trató una solución de 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (96 mg, 0,64 mmol) en etanol (2 mL) y ácido acético (0,2 mL) a temperatura ambiente con ter-butil-1-piperazina carboxilato (2,5 eq., 1,60 mmol, 297 mg) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,95 eq., 0,60 mmol, 38 mg) en porciones y luego se agitó la reacción durante 16 h. Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (131 mg, 62%) como un aceite incoloro; δ_H (500 MHz, CDCl₃) 1.47 y 1.48 (2s, 9H, C(CH₃)₃), 1.99 (s, br, 1H, piperazina NCH_AH_B), 2.44 (t, J = 4.7 Hz, 2H, piperazina NCH₂), 2.54-2.63 (m, 1H, piperazina NCH_AH_B), 3.45 (t, J = 4.9 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.55 (s, 1H, NCH_AH_B), 4.70 (s, 1 H, NCH_AH_B), 5.97 (s, 1 H, OCH_AH_B), 5.99 (s, 1 H, OCH_AH_B), 6.75-6.96 (m, 3H, fenil H-4, H-5, H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,47 min - 321 [(M+H)⁺]. ESI-HRMS: Encontrado: 321,1814, calculado para C₁₇H₂₄N₂O₄ (M+H)⁺: 321,1814.

10

15

4-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-5-bromo-3-nitropiridin-2-amina

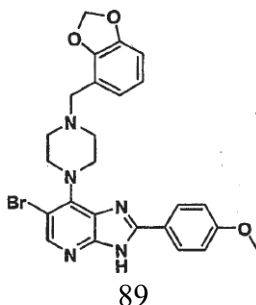


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,37 mmol, 120 mg), TFA (1,5 mL) y CH₂Cl₂ (3 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (86 mg, 0,34 mmol) en iPrOH (3.5 mL) y DIPEA (1 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (131 mg, 80% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.54 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.06 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.51 (s, 2H, NCH₂), 6.00 (s, 2H, OCH₂), 6.83-6.85 (m, 3H, fenil H-4, H-5, H-6), 6.98 (s, br, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1H, bromopiridina H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,64 min - 436, 438 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 436,0615, calculado para C₁₇H₁₈BrN₅O₄ (M+H)⁺: 436,0620.

25

30

7-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-6-bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

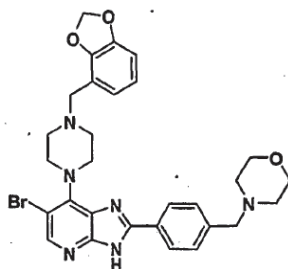


89

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (30 mg, 0,068 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,21 mmol, 0,21 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,075 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) produjo el producto (22 mg, 63%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 2.63 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.02 (s, 2H, OCH_2), 6.83 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, benzo[d][1,3]dioxilo H-4 & H-6), 6.90 (quinteto aparente, $J = 4.4$ Hz, 1H, benzo[d][1,3]dioxilo H-5), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, metoxifenil H-2 & H-6), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, metoxifenil H-3 & H-5), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.34 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 3,60$ min - 522, 524 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 522,1137, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 522,1141.

Ejemplo 120

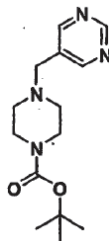
4-(4-(7-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)morfolina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (20 mg, 0,046 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,14 mmol, 0,14 mL) y 4-(morfolinometil)benzaldehído (1,1 eq., 0,050 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) produjo el producto (11 mg, 41 %) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 2.38 (t, $J = 4.1$ Hz, 4H, morfolina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.63 (s, br, 4H, piperazina. $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H) y 3.66 (s, br, 4H) (piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) y morfolina $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 6.02 (s, 2H, OCH_2), 6.83-6.85 (m, 2H, benzo[d][1,3]dioxilo H-4 & H-6), 6.88-6.91 (m, 1H, benzo[d][1,3]dioxilo H-5), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.22 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.46 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 2,34$ min - 591, 593 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 591,1718, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrN}_6\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 591,1719.

Ejemplo 121

ter-Butil 4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazina-1-carboxilato

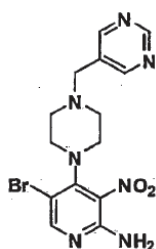


Se trató una solución de pirimidina 5-carboxaldehído (100 mg, 0,92 mmol) en etanol (2 mL) y ácido acético (0,2 mL) a temperatura ambiente con carboxilato de ter-butil-1-piperazina (2,5 eq., 2,31 mmol, 430 mg) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,95 eq., 0,88 mmol, 55 mg) en porciones y luego se agitó la reacción durante 16 h. Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (EtOAc) produjo el producto (141 mg, 55%) como un aceite de color amarillo pálido; δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.95 (br, 2H, piperazina NCH_2), 2.42 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, piperazina NCH_2), 3.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, CH_2), 8.78 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.15 (s,

1H, pirimidina H-2);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 1,84$ min - 279 [(M+H)⁺]. ESI-HRMS: Encontrado: 279,1812, calculado para C₁₄H₂₂N₄O₂ (M+H)⁺: 279,1821.

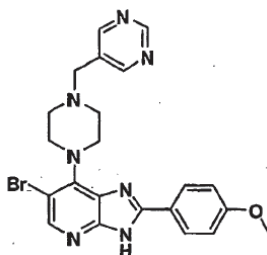
5 5-Bromo-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



10 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,37 mmol, 104 mg), TFA (1,5 mL) y CH₂Cl₂ (4 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (86 mg, 0,34 mmol) en iPrOH (3 mL) y DIPEA (0,75 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (99 mg, 67% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.54 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.06 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂), 6.97 (s, br, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1H, bromopiridina H-6), 8.75 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.10 (s, 1H, pirimidina H-2);

15 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,07$ min - 394, 396 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 304,0628, calculado para C₁₄H₁₆BrN₇O₂ (M+H)⁺: 394,0627.

6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

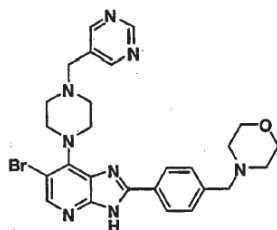


20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,076 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,23 mmol, 0,23 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,083 mmol, 12 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (19 mg, 52%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil H-2 & H-6), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil H-3 & H-5), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.80 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.12 (s, 1H, pirimidina H-2), 13.35 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

25 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,37$ min - 480, 482 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 480,1150, calculado para C₂₂H₂₂BrN₇O (M+H)⁺: 480,1147.

Ejemplo 122

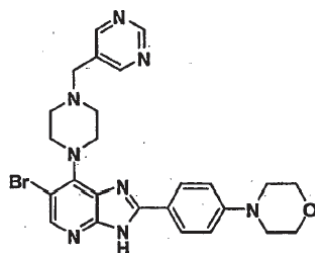
35 4-(4-(6-Bromo-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,057 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-(morfolinometil)benzaldehído (1,1 eq., 0,056 mmol, 11,5 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y preparación mediante tlc preparativa tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 36%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (s, br, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 2.65 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.60 (t, J = 4.1 Hz, 4H) y 3.69 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (piperazina N(CH₂)₂) y morfolina O(CH₂)₂), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.82 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.13 (s, 1H, pirimidina H-2), 13.50 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,00 min - 549, 551 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 549,1730, calculado para C₂₆H₂₉BrN₈O (M+H)⁺: 549,1726.

15 Ejemplo 123

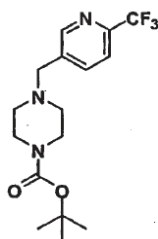
4-(4-(6-Bromo-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,051 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-morfolin-4-il-benzaldehído (1,1 eq., 0,052 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (8 mg, 30%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.24 (t, J = 4.7 Hz, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 3.62-3.65 (m, 6H, piperazina N(CH₂)₂ & CH₂), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H, morfolina O(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.18 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.80 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.12 (s, 1H, pirimidina H-2), 13.23 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,35 min - 535, 537 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 535,1576, calculado para C₂₅H₂₇BrN₈O (M+H)⁺: 535,1569.

Ejemplo 124

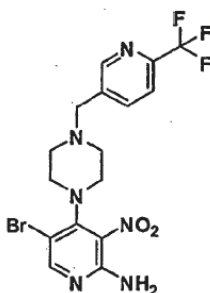
35 ter-Butil 4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato



5 Se trató una solución de 6-trifluorometilpirimidina-3-carboxialdehído (100 mg, 0,57 mmol) en etanol (2 mL) y ácido acético (0,2 mL) a temperatura ambiente con ter-butil-1-piperazina carboxilato (2,5 eq., 1,43 mmol, 266 mg) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,95 eq., 0,54 mmol, 34 mg) en porciones y luego se agitó la reacción durante 16 h. Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (EtOAc) produjo el producto (151 mg, 76%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) 1.47 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.42 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H, piperazina $N(CH_2)_2$), 3.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H, piperazina $N(CH_2)_2$), 3.61 (s, 2H, CH_2), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, piridina H-5), 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, piridina H-4), 8.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, piridina H-2);

10 LC (Método A) - MS (ESI, m/z): $T_R = 4,89$ min - 346 $[(M+H)^+]$. ESI-HRMS: Encontrado: 346,1751, calculado para $C_{16}H_{22}F_3N_3O_3$ ($M+H$) $^+$: 346,1742.

5-Bromo-3-nitro-4-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-amina

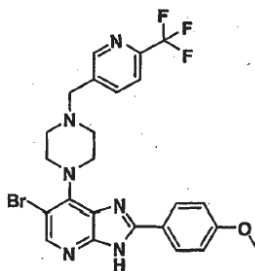


15

20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,27 mmol, 93 mg), TFA (1 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (62 mg, 0,24 mmol) en iPrOH (3 mL) y DIPEA (1 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (78 mg, 63% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; δ_H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 2.55 (s, br, 4H, piperazina $N(CH_2)_2$), 3.07 (s, br, 4H, piperazina $N(CH_2)_2$), 3.69 (s, 2H, NCH_2), 6.97 (s, br, 2H, NH_2), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, piridina H-5), 8.03 (dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H, piridina H-4), 8.16 (s, 1H, bromopiridina H-6), 8.71 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, piridina H-2);

25 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,47$ min - 461, 463 $[(M+H)^+]$, patrón isotópico de Br. ESI-HRMS: Encontrado: 461,0555, calculado para $C_{16}H_{16}BrF_3N_6O_2$ ($M+H$) $^+$: 461,0548.

6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



30

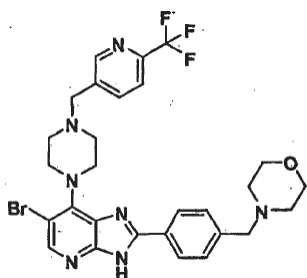
Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperaziri-1-

il)piridin-2-amina (20 mg, 0,043 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,13 mmol, 0,13 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,048 mmol, 6,5 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 52%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.67 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.73 (s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H, metoxifenil H-2 & H-6), 7.91 (d, br, J = 7.6 Hz, 1H, piridina H-5), 8.09 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, piridina H-4), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, metoxifenil H-3 & H-5), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.77 (s, br, 1 H, piridina H-2), 13.58 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,34 min - 547, 549 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 547,1062, calculado para C₂₄H₂₂BrF₃N₆O (M+H)⁺: 547,1069.

Ejemplo 125

4-(4-(6-Bromo-7-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

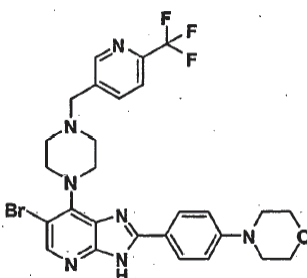


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,043 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,13 mmol, 0,13 mL) y 4-(morfolinometil)benzaldehído (1,1 eq; 0,048 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (9 mg, 33%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (s, br, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 2.66 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H) y 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (piperazina N(CH₂)₂) y morfolina O(CH₂)₂), 3.75 (s, 2H, NCH₂), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.92 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, piridina H-5), 8.10 (d, br, J = 8.1 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.25 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.78 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.50 (s, br 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,66 min - 616, 618 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 616,1656, calculado para C₂₈H₂₉BrF₃N₇O (M+H)⁺: 616,1647.

Ejemplo 126

4-(4-(6-Bromo-7-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina



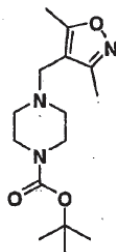
Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,043 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), 1 M Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,13 mmol, 0,13 mL) y 4-morfolin-4-il-benzaldehído (1,1 eq., 0,048 mmol, 9 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (6 mg, 23%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H, piperazina, N(CH₂)₂), 3.24 (t, J = 4.9 Hz, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H; piperazina N(CH₂)₂), 3.73 (s, 2H, CH₂), 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 4H, morfolina O(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5),

7.90 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, piridina H-5), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H, piridina H-4), 8.18 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.77 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.23 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 4,20$ min - 602, 604 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 602,1487, calculado para C₂₇H₂₇BrF₃N₇O (M+H)⁺: 602,1491.

5

Ejemplo 127

ter-Butil 4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato



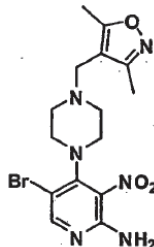
10

Se trató una solución de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol (100 mg, 0,69 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) con ter-butil-1-piperazina carboxilato (2,5 eq., 1,71 mmol, 320 mg) e iPr₂NEt (3,0 eq., 2,06 mmol, 0,36 mL) y se agitó a 35°C durante 8 h. Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (EtOAc) produjo el producto deseado (111 mg, 55%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.28 (t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.23 (s, 2H, NCH₂), 3.30 (oculto por el pico de DMSO, 4H, piperazina N(CH₂)₂);

15

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,80$ min - 296 [(M+H)⁺]. ESI-HRMS: Encontrado: 296,1968, calculado para C₁₅H₂₅N₃O₃ (M+H)⁺: 296,1974.

20 5-Bromo-4-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



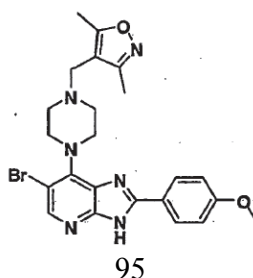
25

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,35 mmol, 104 mg), TFA (1,25 mL) y CH₂Cl₂ (4 mL), luego 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (81 mg, 0,32 mmol) en iPrOH (3 mL) y DIPEA (1 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (105 mg, 72% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.47 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.03 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.30 (s, oculto por el pico de DMSO, 2H, NCH₂), 6.96 (s, br, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1H, bromopiridina H-6);

30

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,15$ min - 411, 413 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 411,0776, calculado para C₁₅H₁₉BrN₆O₃ (M+H)⁺: 411,0780.

4-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-3,5-dimetilisoxazol

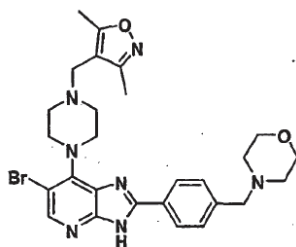


35

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil) piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (20 mg, 0,049 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,14 mmol, 0,14 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,053 mmol, 7 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 42%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, -2H, metoxifenil H-2 & H-6), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H, metoxifenil H-3 & H-5), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.03 (s, br, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,29 min - 497, 499 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 497,1301, calculado para C₂₃H₂₅BrN₆O₂ (M+H)⁺: 497,1301.

Ejemplo 128

4-(4-(6-Bromo-7-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina

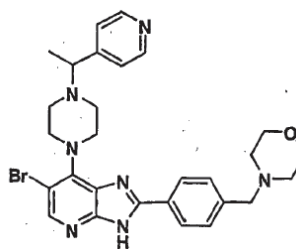


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando ter-butil 4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil) piperazina-1-carboxilato (20 mg, 0,048 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,14 mmol, 0,14 mL) y 4-(morfolinometil)benzaldehído (1,1 eq., 0,053 mmol, 11 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (11 mg, 40%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.37-2.40 (m, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 2.58 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.26 (s, 2H, CH₂), 3.54 (s, 2H, CH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) y 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (piperazina N(CH₂)₂) y morfolina O(CH₂)₂), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.48 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,05 min - 566, 568 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 566,1879, calculado para C₂₇H₃₂BrN₇O₂ (M+H)⁺: 566,1879.

30

Ejemplo 129

4-(4-(6-Bromo-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



35

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,073 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,22 mmol, 0,22 mL) y 4-(morfolinometil)benzaldehído (1,1 eq., 0,081 mmol, 17 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (9 mg, 22%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1,40 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.45 (t, J = 4.7 Hz, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 2.62-2.66 (m, 2H, piperazina NCH₂), 2.71-2.75 (m, 2H, piperazina NCH₂), 3.59 (2H, s, CH₂), 3.60-2.62 (m, 1H, CHCH₃), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H) y 3.73 (s, br, 4H) (morfolina O(CH₂)₂) y piperazina N(CH₂)₂), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H; piridina H-3 & H-5), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.14 (d,

40

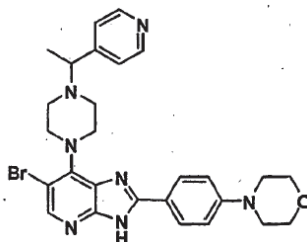
J = 8.1 Hz, 2H; fenil, H-2 & H-6), 8.21 (s, 1H; imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6), 13.04 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,10$ min - 562, 564 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 562,1935, calculado para C₂₈H₃₂BrN₇O (M+H)⁺: 562,1930.

5

Ejemplo 130

4-(4-(6-Bromo-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-Imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina



10

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,049 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL); Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,15 mmol, 0,15 mL) y 4-morfolin-4-il-benzaldehído (1,1 eq., 0,054 mmol, 10 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (7 mg, 27%) como un sólido de color blancuzco; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.36 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 2.63 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 3.30 (oculto por el pico de DMSO, 4H, morfolina N(CH₂)₂), 3.58-3.60 (m, 1H, CHCH₃), 3.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 4H, morfolina O(CH₂)₂), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (d, br, J = 6.2 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.16 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.55 (d, br, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6), 13.22 (s, br, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

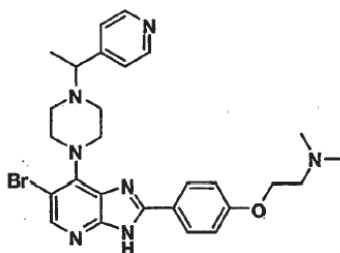
20

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 3,35$ min - 548, 550 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 548,1774, calculado para C₂₇H₃₀BrN₇O (M+H)⁺: 548,1773.

25

Ejemplo 131

2-(4-(6-Bromo-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenoxi)-N,N-dimetil-etanamina



30

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,074 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,22 mmol, 0,22 mL) y 4-(2-(dimetilamino)etoxi)benzaldehído (1,1 eq., 0,088 mmol, 17 mg). Después de 6 h, concentración al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 85:15) produjo el producto (9 mg, 21 %) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.51-2.55 (m, 2H, piperazina NCH₂), 2.63-2.65 (m, 2H, piperazina NCH₂), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H, Me2NCH₂), 3.57 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH₃), 3.63-3.66 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 4.14 (q, J = 5.8 Hz, 2H, OCH₂), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.19 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6), 13.33 (s, br, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

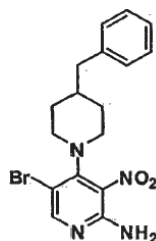
35

40

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,00$ min - 550, 552 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 550,1922, calculado para C₂₇H₃₂BrN₇O (M+H)⁺: 550,1930.

Ejemplo 132

4-(4-Bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-3-nitropiridin-2-amina



5

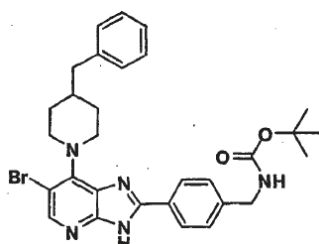
Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5'-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (1,00 g, 3.96 mmol), DIPEA (3,5 eq., 13,86 mmol, 2,41 mL), isopropanol (20 mL) y 4-bencilpiperidina (1,1 eq., 4,36 mmol, 0,77 mL). La concentración al vacío hasta la mitad del volumen después de 18 h produjo un sólido de color amarillo brillante, que se filtró y se lavó con agua fría (2 x 5 mL) para obtener el producto (1,12 g, 72%) como un sólido de color amarillo; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 1.38 (qd, br, J = 12.2, 3.5 Hz, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.60 (d, br, J = 10.9 Hz, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.69-1.76 (m, 1H, piperidina CH), 2.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 2.74 (t, br, J = 11.9 Hz, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 3.22 (d, br, J = 12.5 Hz, 2H, PhCH_2), 6.93 (s, br, 2H, NH_2), 7.16-7.18 (1H, m, fenil H-4), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.13 (s, 1 H, piridina H-6);

10

15

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 5,92$ min - 391, 393 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 391,0768, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$: 391,0770.

ter-Butil 4-(7-(4-bencilpiperidin-1-il)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato



20

Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 4-(4-bencilpiperidin-1-il)-5-bromo-3-nitropiridin-2-amina (100 mg, 0,25 mmol), DMF (0,20 mL), etanol (1,25 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,75 mmol, 0,75 mL) y ter-butil N-(4-formilbencil)carbamato (1,1 eq., 0,28 mmol, 66 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) produjo el producto (32 mg, 22%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44-1.49 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.73 (d aparente, J = 11.0 Hz, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.78-1.85 (m, 1H, piperidina CH), 2.61 (d aparente, J = 7.1 Hz, 2H, PhCH_2), 3.31-3.34 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 3.85 (d aparente, J = 11.9 Hz, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 4.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_2 -NHBOC), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, fenil H-4), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.31 (t, br, J = 7.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3' & H-5'), 7.43 (t, br, J = 5.9 Hz, 1 H, CH_2 -NHBOC), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H, fenil H-2' & H-6'), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.03 (s, br, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

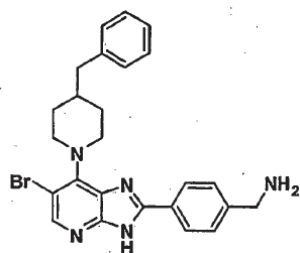
25

30

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 8,44$ min - 576, 578 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br].

35 Ejemplo 133

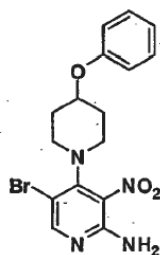
(4-(7-(4-Bencilpiperidin-1-il)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(7-(4-bencilpiperidin-1-il)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato (15 mg, 0,026 mmol), TFA (0,2 mL) y CH_2Cl_2 (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (12 mg, 97%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 1.40-1.48 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.73 (d, br, J = 11.7 Hz, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 1.79-1.85 (m, 1H, piperidina CH), 2.61 (d aparente, J = 7.1 Hz, 2H, PhCH_2), 3.31-3.36 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 3.79 (s, 2H, CH_2NH_2), 3.85 (d aparente, J = 12.0 Hz, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H, fenil H-4), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3' & H-5'), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-2' & H-6'), 8.21 (s, 1 H, (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5).

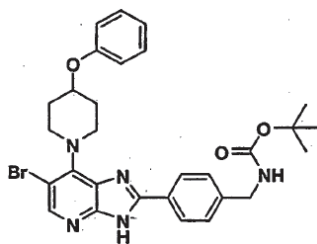
Ejemplo 134

15 5-Bromo-3-nitro-4-(4-fenoxipiperidin-1-il)piridin-2-amina



20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (162 mg, 0,64 mmol), DIPEA (3,5 eq., 2,24 mmol, 0,39 mL), isopropanol (3 mL) y 4-fenoxipiperidina (1,1 eq., 0,70 mmol, 125 mg). La concentración al vacío hasta la mitad del volumen después de 18 h produjo sólido de color amarillo brillante, que se filtró y se lavó con agua fría (2 x 2 mL) para obtener el producto (212 mg, 84%) como un sólido de color amarillo; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 1.74-1.81 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.04-2.08 (m, br, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.98-3.03 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 3.24-3.27 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 4.63 (quinteto, J = 3.9 Hz, 1 H, piperidina CH), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, fenil H-6), 6.98 (s, br, 2H, NH_2), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H, fenil H-2 & H-4), 7.28 (dd, J = 8.6, 7.8 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.17 (s, 1H, piridina H-6); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 5,54 \text{ min} - 393, 395 [(M+H)^+]$, patrón isotópico de Br. ESI-HRMS: Encontrado: 393,0562, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3 (M+H)^+$: 393,0562.

30 ter-Butil 4-(6-bromo-7-(4-fenoxipiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato



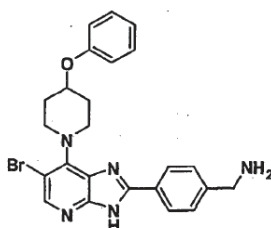
35 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-bromo-3-nitro-4-(4-fenoxipiperidin-1-il)piridin-2-amina (75 mg, 0,19

mmol), DMF (0,20 mL), etanol (1,00 mL), 1 M Na₂S₂O₄ (3 eq., 0,58 mmol, 0,58 mL) y ter-butil N-(4-formilbencil)carbamato (1,1 eq., 0,21 mmol, 49 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (29 mg, 20%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.84-1.90 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.16-2.19 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 3.59-3.64 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 3.87-3.91 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 4.19 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂NH), 4.70 (septeto, J = 3.9 Hz, 1H, piperidina CH), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H, fenil H-4), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, fenil H-3' & H-5'), 7.31 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H, fenil H-2' & H-6'), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 13.45 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 7,59 min - 578, 580 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br].

Ejemplo 135

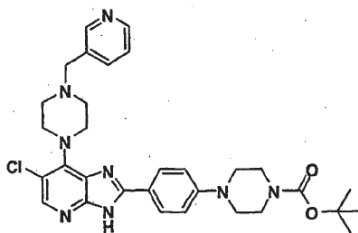
(4-(6-Bromo-7-(4-fenoxipiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina



Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para (4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(6-bromo-7-(4-fenoxipiperidin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencilcarbamato (17 mg, 0,029 mmol), TFA (0,25 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (13 mg, 93%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.84-1.90 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 2.17-2.19 (m, 2H, 2 x piperidina CH_AH_B), 3.61 (ddd, J = 12.4, 9.7, 1.8 Hz, 2 x piperidina NCH_AH_B), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.86-3.91 (m, 2H, 2 x piperidina NCH_AH_B), 4.70 (septeto, J = 4.0 Hz, 1H, piperidina CH), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H, fenil H-4), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.30 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H, fenil H-3' & H-5'), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H, fenil H-2' & H-6'), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5);

Ejemplo 136

ter-Butil 4-(4-(6-cloro-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

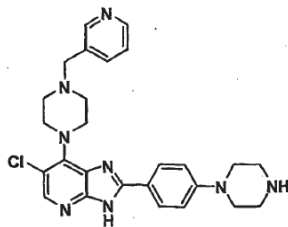


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-cloro-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,057 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,17 mmol, 0,17 mL) y ter-butil éster del ácido 4-(4-formilfenil)piperazina-1-carboxílico (1,1 eq., 0,063 mmol, 20 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (11 mg, 41%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.55 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H, piridina H-5), 7.99 (d, br, J = 8.4 Hz, 1H, piridina H-4), 8.03 (d, J = -9.0 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.14 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H, piridina H-6), 8.75 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.36 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,00 min - 589, 591 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 589,2813, calculado para C₃₁H₃₇ClN₈O₂ (M+H)⁺: 589,2806.

Ejemplo 137

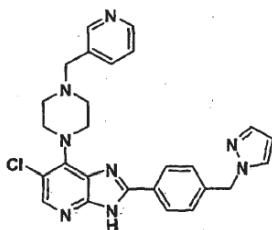
6-Cloro-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(4-(6-cloro-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (10 mg, 0,0169 mmol), TFA (0,25 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (4 mg, 49%) como un sólido de color amarillo pálido; LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,68 min - 489, 491 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 489,2288, calculado para C₂₆H₂₉ClN₈ (M+H)⁺: 489,2282.

Ejemplo 138

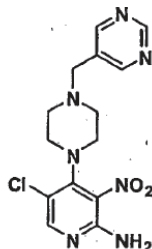
2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-cloro-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



15 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-cloro-3-nitro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (12,5 mg, 0,036 mmol), DMF (0,10 mL), etanol (0,70 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,11 mmol, 0,11 mL) y 4-(1H-pirazol-1-ilmetil)benzaldehído (1,1 eq., 0,039 mmol, 8 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (5 mg, 29%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.70 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 5.41 (s, br, 2H, PhCH₂), 6.30 (t, J = 1.9 Hz, pirazol H-4), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 7.37 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1 H, piridina H-5), 7.49 (s, br, 1H, pirazol H-3 o H-5), 7.78 (d, br, J = 7.5 Hz, 1H, piridina H-4), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.12 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.49 (dd, J = 4.7 Hz, 1H, piridina H-6), 8.56 (s, br, 1H, piridina H-2), 13.47 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,02 min - 485, 487 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 485,1969, calculado para C₂₆H₂₅ClN₈ (M+H)⁺: 485,1969.

Ejemplo 139

5-Cloro-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina

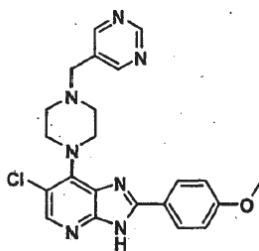


35 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 5-bromo-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (1,1 eq., 0,13 mmol, 35 mg), TFA (0,25 mL)

y CH_2Cl_2 (1 mL), luego 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (37 mg, 0,11 mmol) en *i*PrOH (1 mL) y DIPEA (0,25 mL). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (22 mg, 50% en dos pasos) como un sólido de color amarillo; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 2.52 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.07 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.60 (s, 2H, CH_2), 6.95 (s, br, 2H, NH_2), 8.06 (s, 1 H, piridina H-6), 8.75 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.10 (s, 1H, pirimidina H-2);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 1,89$ min - 350, 352 [($\text{M}+\text{H}$)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 350,1133, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 350,1132.

6-Cloro-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

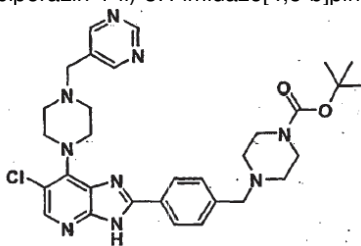


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-cloro-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (19 mg, 0,054 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,16 mmol, 0,16 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,060 mmol, 8 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) produjo el producto (9 mg, 38%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 2.63 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, CH_3), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, metoxifenil H-2 & H-6), 8.08 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, metoxifenil H-3 & H-5), 8.80 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.12 (s, 1 H, pirimidina H-2), 13.32 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método A) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 4,85$ min - 436, 438 [($\text{M}+\text{H}$)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 436,1646, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 436,1653.

Ejemplo 140

ter-Butil 4-(4-(6-cloro-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzil)piperazina-1-carboxilato

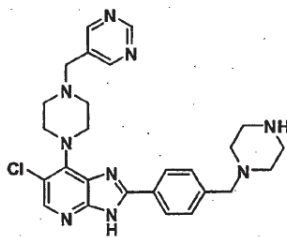


Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-cloro-3-nitro-4-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (25 mg, 0,071 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 1 M (3 eq., 0,21 mmol, 0,21 mL) y ter-butil 4-(4-formilbenzil)piperazina-1-carboxilato (1,2 eq., 0,085 mmol, 28 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) produjo el producto (19 mg, 44%) como un sólido incoloro; δ_{H} (500 MHz, DMSO-d_6) 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.64 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.32 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (s, 2H, NCH_2), 3.71 (s, br, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.80 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.12 (s, 1H, pirimidina H-2), 13.34 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_{\text{R}} = 2,65$ min - 604, 606 [($\text{M}+\text{H}$)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 604,2919, calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ClN}_9\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 604,2915.

Ejemplo 141

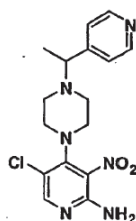
6-Cloro-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



- 5 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-7-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)metanamina, pero aquí utilizando ter-butil 4-(4-(6-cloro-7-(4-(pirimidin-5-ilmetil) piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)piperazina-1-carboxilato (15 mg, 0,025 mmol), TFA (0,2 mL) y CH₂Cl₂ (1 mL). El mismo procedimiento de purificación produjo el producto deseado (7 mg, 56%) como un sólido de color amarillo pálido; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.32 (s; br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.64 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.50 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5), 8.11 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 8.80 (s, 2H, pirimidina H-4 & H-6), 9.12 (s, 1 H, pirimidina H-2);
 10 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,90 min - 504, 506 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

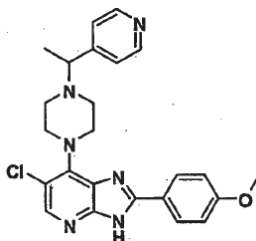
Ejemplo 142

- 15 5-Cloro-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



- 20 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (22 mg, 0,106 mmol), iPrOH (1 mL), DIPEA (0,2 mL) y 1-(1-(piridin-4-il)etil)piperazina 3 x HCl (1,1 eq., 0,116 mmol, 35 mg). La filtración y el lavado como se describió anteriormente produjeron el producto (28 mg, 73%) como un sólido de color amarillo; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.42 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 2.53 (s, br, 2H, piperazina NCH₂), 3.05 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.54 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, CHCH₃), 6.94 (s, br, 2H, NH₂), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6), 8.04 (s, 1 H, cloropiridina H-6), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5);
 25 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,00 min - 363, 365 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 363,1336, calculado para C₁₆H₁₉ClN₆O₂ (M+H)⁺: 363,1136.

- 30 6-Cloro-2-(4-metoxifenil)-7-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



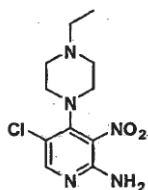
- 35 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-cloro-3-nitro-4-(4-(1-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (19 mg, 0,052 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,16 mmol, 0,16 mL) y 4-metoxibenceno carboxaldehído (1,1 eq., 0,058 mmol, 8 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (10 mg, 42%) como un sólido incoloro; δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (d, J = 6.7

Hz, 3H, CHCH₃), 2.52-2.55 (m, 2H, piperazina NCH₂), 2.63-2.66 (m, 2H, piperazina NCH₂), 3.58 (q, J = 6.7 Hz, CHCH₃), 3.68 (s, br, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil H-2 & H-6), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-3 & H-5), 8.06 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H, metoxifenil H-3 & H-5), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H, piridina H-2 & H-6), 13.30 (s, br, 1H, imidazo[4,5-b]piridina NH);

5 LC (Método A) - MS (ESI, m/z): T_R = 4,85 min - 449, 451 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 449,1859, calculado para C₂₄H₂₅ClN₆O (M+H)⁺: 449,1857.

Ejemplo 143

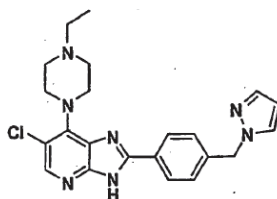
10 5-Cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



15 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 2-(4-(2-amino-5-bromo-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, pero aquí utilizando 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (75 mg, 0,36 mmol), iPrOH (2 mL), DIPEA (3,5 eq., 1,26 mmol, 0,22 mL) y 1-etilpiperazina (1,2 eq., 0,43 mmol, 0,05 mL). Se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) produjo el producto (32 mg, 31%) como un sólido de color amarillo;

20 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 0,70 min - 286, 288 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 286,1072, calculado para C₁₁H₁₆ClN₅O₂ (M+H)⁺: 286,1071.

25 2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-cloro-7-(4-etilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



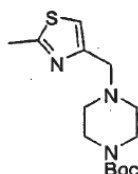
30 Este se preparó utilizando el mismo procedimiento que para 4-(6-bromo-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida, pero aquí utilizando 5-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (25 mg, 0,087 mmol), DMF (0,15 mL), etanol (0,85 mL), Na₂S₂O₄ 1 M (3 eq., 0,26 mmol, 0,26 mL) y 4-(1H-pirazol-1-il)metil)benzaldehído (1,1 eq., 0,096 mmol, 18 mg). Después de 6 h, se concentró al vacío y la purificación por tlc preparativa (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) produjo el producto (9 mg, 24%) como un sólido incoloro;

35 δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₃), 2.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 2.58 (t, br, J = 3.8 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.70 (t, J = 3.9 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 5.42 (s, br, 2H, PhCH₂), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H, pirazol H-4), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H, fenil H-2 & H-6), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 7.86 (d; J = 2.2 Hz, 1H, pirazol H-3 o H-5), 8.10 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina H-5), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, fenil H-3 & H-5);

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,72 min - 422, 424 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

Ejemplo 144

ter-Butil 4-((2-metil-tiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato



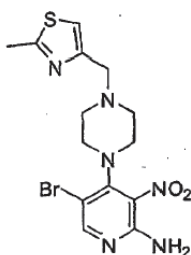
40

Se suspendió 4-(clorometil)-2-metil-tiazol (0,590 g; 3,18 mmol, 1eq) en DCM (5 mL). Se añadió gota a gota DIPEA (1,39 mL,

7,95 mmol, 2.5 eq), seguido por N-Boc-piperazina (1,300 g, 7.0 mmol, 2.2. eq). Se agitó la mezcla a 35°C durante 5 h, luego se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se removió el solvente al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (DCM/EtOAc; v/v 1:1) para producir el compuesto del título (0,940 g, 99%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (t, 4H, J = 4.5 Hz, piperazina N(CH₂)₂), 2.73 (s, 3H, Me), 3.48 (t, 4H, J = 4.5 Hz, piperazina N(CH₂)₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s, 1H, tiazol 5-H);

LC(Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,96 min - 298 [(M+H)⁺, 100%].

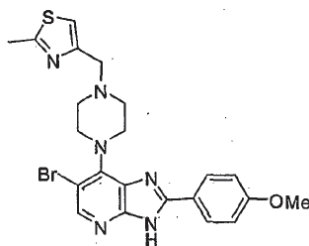
5-Bromo-4-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



Se disolvió ter-butil 4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 3,36 mmol, 1,1 eq) en DCM (12 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (12 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h y se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó.

LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 0,50 min - 198 [(M+H)⁺, 100%]. Se suspendió la mitad de este material (es decir 2-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)tiazol; supuestamente 0,331 g, 1,68 mmol, 0,55 eq) en iPrOH (3,3 mL) y DIPEA (1,3 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,390 g, 1,53 mmol, 0,45 eq) y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 60°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), H₂O fría (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL), y se secó para producir el compuesto del título (0,380 g, 55%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.50-2.70 (m, 7H, piperazina N(CH₂)₂ y Me), 3.07 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s ancho, 2H, NH₂), 7.29 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.17 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,00 min - 413/415 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

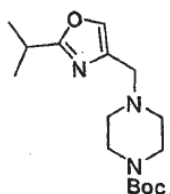
4-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metiltiazol



A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,062 g, 0,15 mmol), etanol (0,85 mL), DMF (0,15 mL) y 4-metoxibenzaldehído (0,022 g, 0,165 mmol) se le añadió una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 17 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre placas de sílice de TLC preparativa, que se eluyeron con diclorometano/metanol (v/v; 9:1). Se purificó adicionalmente el compuesto aislado por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (2-10%) en diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo después de trituración con éter dietílico (0,010 g, 13%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.62-2.73 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.18 (s, 3H, Me), 3.60-3.74 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OMe); 4.00-4.20 (s ancho, 2H, NCH₂), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.33 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.15 (d, J = 9.0. Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,14 min - 499/501 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 499,0916, calculado para C₂₂H₂₃BrN₆OS (M+H)⁺: 499,0915.

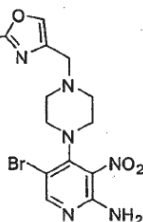
Ejemplo 145

ter-Butil 4-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato



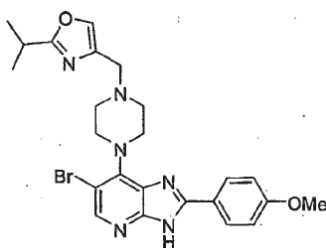
- 5 Se suspendió 4-(clorometil)-2-isopropiloxazol (0,920 g, 5,75 mmol, 1 eq) en DCM (9 mL). Se añadió DIPEA gota a gota (2,5 mL, 14,4 mmol, 2,5 eq), seguido por N-Boc-piperazina (2,350 g, 12,6 mmol, 2,2 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 17 h, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se removió el solvente al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (DCM/EtOAc; v/v 1:1) para producir el compuesto del título (1,760 g, 99%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (d, J = 5.5 Hz, 6H, iPr-CH₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.45 (br t, J = 4.8 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.07 (m, 1H, iPr-CH), 3.41-3.50 (m, 6H, piperazina N(CH₂)₂ y NCH₂), 7.41 (s, 1H, oxazol 5-H);
- 10 LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,51 min - 310 [(M+H)⁺, 100%].

5-Bromo-4-(4-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



- 15 Se disolvió ter-butil 4-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (0,400 g, 1,29 mmol, 1,1 eq) en DCM (5 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (5 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h y se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió el 2-isopropil-4-(piperazin-1-ilmetil)oxazol resultante (supuestamente 0,270 g, 1,29 mmol, 1 eq) en iPrOH (2.5 mL) y DIPEA (1.0 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,300 g, 1,17 mmol, 0,91 eq), y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 60°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), H₂O fría (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo brillante (0,290 g, 53%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H, iPr-CH₃), 2.52-2.64 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.98-3.12 (m, 5H, piperazina N(CH₂)₂-y iPr-CH), 3.40 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.84 (s, 1H, oxazol 5-H), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,46 min - 425/427 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].
- 20
- 25

4-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-isopropiloxazol



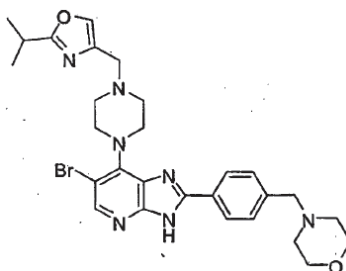
- 30 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,070 g, 0,16 mmol), se le añadió EtOH (3 mL), y p-anisaldehído (0,025 g, 0,18 mmol) en EtOH (1 mL) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,49 mL, 0,49 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 5 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre placas de sílice de TLC preparativa, que se eluyeron con diclorometano/acetato de etilo (v/v; 1:1). Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,019 g, 23%) después de trituración con éter dietílico; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H, iPr-CH₃), 2.65 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.05 (m, 1H, iPr-CH), 3.44 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.86 (s, 1H, oxazol 5-H); 8.13 (d, J = 9.0 Hz; 2H,
- 35

ArH), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.30 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); ESI-HRMS: Encontrado: 511,1457, calculado para $C_{24}H_{28}BrN_6O_2$ (M+H)⁺: 511,1457.

Ejemplo 146

5

4-(4-(6-Bromo-7-(4-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



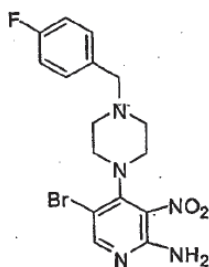
10 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-isopropiloxazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,065 g, 0,15 mmol), EtOH (0,85 mL), y DMF (0,15 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)benzaldehído (0,040 g, 0,19 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $Na_2S_2O_4$ (1M; 0,49 mL, 0,49 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (10-30%) en acetato de etilo. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,002 g, 2.4%) después de trituración con éter; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27 (dt J = 7 Hz, 6H, iPr-CH₃), 2.38 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.05 (m, 1 H, iPr-CH), 3.44 (s, 2H, NCH₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.66 (m, 4H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.87 (s, 1H, oxazol 5-H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.49 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,43 min - 580/582 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 580,2036, calculado para $C_{28}H_{35}BrN_7O_2$ (M+H)⁺: 580,2035.

20

Ejemplo 147

25

5-Bromo-4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina

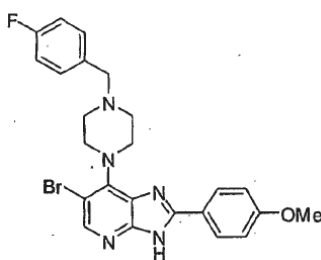


30

Se suspendió 1-(4-fluorobencil)piperazina (0,160 g, 0,81 mmol, 1,05 eq) en iPrOH (8 mL) y DIPEA (0,72 mL). A esta solución, se le añadió la 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,19 g, 0,77 mmol, 1 eq) y se calentó y agitó la mezcla de reacción durante 17 h a 60°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo brillante (0,250 g, 75%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.43-2.55 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.05 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.51 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s ancho, 2H, NH₂), 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.35 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, piridina 6-H). LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,52 min - 410/412 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

35

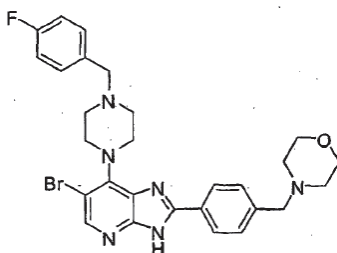
6-Bromo-7-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,120 g, 0,30 mmol) y EtOH (5 mL), se le añadió p-anisaldehído (0,045 g, 0,33 mmol) en EtOH (1,8 mL), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,9 mL, 0,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (2-10%) en diclorometano. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,010 g, 7%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.60 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.56 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 7.17 (br t, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$), 7.40 (br dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 8.20 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.34 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,58 min - 496/498 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 496,1144, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrFN}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 496,1148.

15 Ejemplo 148

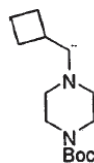
4-(4-(6-Bromo-7-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)morfolina



20 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,12 g, 0,30 mmol) y EtOH (5 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)benzaldehído (0,068, 0,33 mmol) en EtOH (1,8 mL) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,9 mL, 0,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (2-10%) en diclorometano. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,013g, 7,6%); RMN ^1H (500 Mz, DMSO- d_6): δ 2.38 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.56 (s, 2H, NCH_2), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.66 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$), 7.40 (br dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.47 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,33 min - 565/567 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 565,1725, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrFN}_6\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 565,1727.

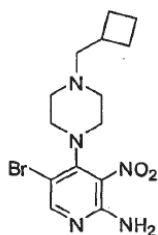
25 Ejemplo 149

35 ter-Butil 4-(ciclobutilmetil)piperazina-1-carboxilato



Se suspendió bromometilciclobutano (0,200 g, 1,34 mmol, 1 eq.) en DCM (2mL). Se le añadió DIPEA gota a gota (0,59 mL, 3,35 mmol, 2,5 eq), seguido por N-Boc-piperazina (0,550 g, 2,95 mmol, 2,2 eq.), y se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 2 h. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (DCM/EtOAc; v/v 1:1) para producir el compuesto del título (0,030 g, 8,8%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.76-1.96 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.37 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 2.55 (m, 1H, ciclobutilo CH), 3.43 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂); GC-MS (CI, m/z): T_R = 3,77 min - 255 [(M+H)⁺, 100%].

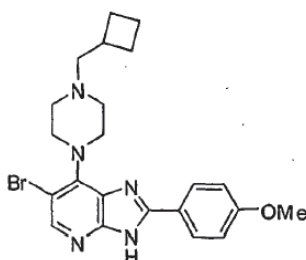
5-Bromo-4-(4-(ciclobutilmetil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



Se disolvió ter-butil 4-(ciclobutilmetil)piperazina-1-carboxilato (0,140 g, 0,56 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (2 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h, y se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó.

Se suspendió la 1-(ciclobutilmetil)piperazina resultante (supuestamente 0,086 g, 0,56 mmol, 1 eq.) en iPrOH (0,55 mL) y DIPEA (0,22 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,14 g, 0,56 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla de reacción durante 17 h a 60°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL), y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,093 g, 45%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.73-1.92 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H, piperazina N(CH₂)₂), 2.41-2.54 (m, 5H), 3.02 (m, 4H), 6.95 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,02 min - 370/372 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

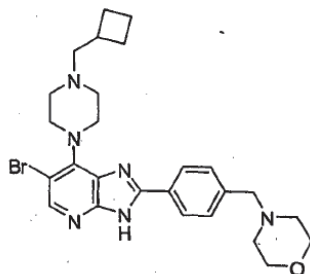
6-Bromo-7-(4-(ciclobutilmetil)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



A una mezcla de 5-bromo-4-(4-(ciclobutilmetil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,036 g, 0,097 mmol) y EtOH (1 mL) se le añadió p-anisaldehído (0,015 g, 0,11 mmol) en EtOH (1,2 mL) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,29 mL, 0,29 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (2-10%) en diclorometano. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico (0,016 g, 37%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.63-1.73 (m, 2H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 2.52-2.60 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.62 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.34 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,29 min - 456/458 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 456,1395, calculado para C₂₂H₂₇BrN₅O (M+H)⁺: 456,1399.

Ejemplo 150

4-(4-(6-Bromo-7-(4-(ciclobutilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

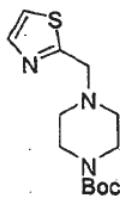


5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-(ciclobutilmetil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,046 g, 0,12 mmol) y EtOH (1,5 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)benzaldehído (0,028 g, 0,14 mmol) en EtOH (1,3 mL) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,37 mL, 0,37 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se removieron los solventes al vacío. Se absorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (2-10%) en diclorometano. Se aisló el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido después de trituración con éter dietílico y (0,011 g, 17%); RMN^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.61-1.74 (m, 2H), 1.76-1.94 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 6H), 2.52-2.61 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.64 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.47 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,67 min - 525/527 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br; ESI-HRMS: Encontrado: 525,1972, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrFN}_6\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 525,1977.

15

Ejemplo 151

ter-Butil 4-(tiazol-2-ilmetil)piperazina-1-carboxilato

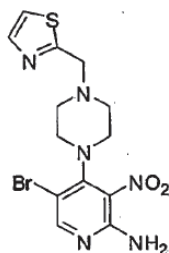


20

25 Se disolvió N-Boc-piperazina (1,42 g, 7,6 mmol, 1,1 eq) en 1,2-DCE (20 mL). A esta solución, se le añadió 2-tiazolcarboxaldehído (0,780 g, 6,91 mmol, 1 eq.) en 1,2-DCE (4 mL) seguido por la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (2,05 g, 9,68 mmol, 1,4 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y luego se lavó con una solución acuosa aturada de NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se removió el solvente al vacío y se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (hexanos/EtOAc; v/v 6:4) para producir el compuesto del título (1.95 g, 100%); RMN^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.54 (t, 4H, $J = 4.7$ Hz, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.48 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.89 (s, 2H, NCH_2), 7.30 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, tiazol 5-H), 7.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, tiazol 4-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,84$ min - 306 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 100%].

30

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina

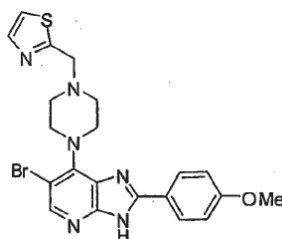


35 Se disolvió ter-butil 4-(tiazol-2-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (0,900 g, 3,18 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (10 mL). Se continuó la agitación a esta

temperatura durante 1 h, y se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó.

5 Se suspendió el 2-(piperazin-1-ilmetil)tiazol resultante (supuestamente 0,580 g, 3,18 mmol, 1 eq.) en iPrOH (3,1 mL) y DIPEA (2,2 mL): A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,800 g, 3,18 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla de reacción durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,750 g, 59 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.09 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.90 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H, tiazol 5-H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, tiazol 4-H), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,90 minutos - 399/401 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br, 100%].

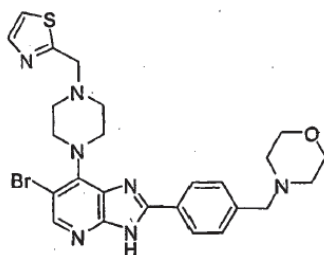
2-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)tiazol



15 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,072 g, 0,18 mmol) y EtOH (2 mL), se le añadió p-anisaldehído (0,079 g, 0,20 mmol) en EtOH (2 mL) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,54 mL, 0,54 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 20 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,022 g, 25%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.75 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.65-3.73 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 2H, NCH₂), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, tiazol 5-H), 7.75 (d, J = -3.0 Hz, 1H, tiazol 4-H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 25 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.21 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.36 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 4,10 min - 485/487 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS, Encontrado: 485,0759, calculado para C₂₁H₂₂BrN₆OS (M+H)⁺: 485,0748.

Ejemplo 152

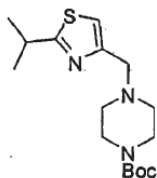
30 4-(4-(6-Bromo-7-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



35 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,088 g, 0,22 mmol) y EtOH (2,5 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,045 g, 0,24 mmol) en EtOH (2,5 mL), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,66 mL, 0,66 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido (0,049 g, 40%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33-2.43 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H, NCH₂), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol 5-H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H, tiazol 4-H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.24 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.49 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,37 min - 554/556 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 554,1341, calculado para C₂₅H₂₉BrN₇OS(M+H)⁺: 554,1338.

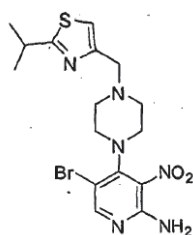
Ejemplo 153

5 ter-Butil 4-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato



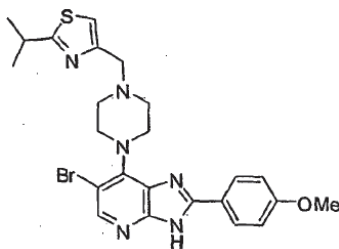
10 Se suspendió 4-(clorometil)-2-isopropil-tiazol (0,500 g, 2,85 mmol, 1 eq.) en DCM (4,5 mL). Se añadió DIPEA gota a gota (1,24 mL, 7,1 mmol, 2,5 eq.), seguido por N-Boc-piperazina (1,170 g, 6,3 mmol, 2,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 5h, luego se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O y salmuera. Se separó la capa orgánica, se la secó (MgSO₄) y removió el solvente al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (DCM/EtOAc; v/v 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite claro (0,600 g, 65%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H, iPr-CH₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (br t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.34 (m, 1 H, iPr-CH), 3.6 (br t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 1H, tiazol 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2.80 min - 326 [(M+H)⁺, 100%].

15 5-Bromo-4-(4-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



20 Se disolvió ter-butil 4-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (0,380 g, 1,15 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3,6 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (3,6 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h y se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió el 2-isopropil-4-(piperazin-1-ilmetil)tiazol resultante (supuestamente 0,260 g, 1,15 mmol, 1,1 eq.) en iPrOH (3,5 mL) y DIPEA (0,9 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,270 g, 1,05 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla de reacción durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,300 g, 59%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H, iPr-CH₃), 2.53-2.65 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.06 (m, 4H, piperazina, N(CH₂)₂), 3.20-3.33 (m, 1H, iPr-CH), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.31 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.15 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,81 min - 441/443 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

30 4-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-isopropiltiazol

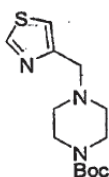


35 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,066 g, 0,15 mmol), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió p-anisaldehído (0,023 g, 0,165 mmol) seguido por una solución acuosa

recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido (0,019 g, 24%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H, iPr- CH_3), 2.68 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 6H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ y NCH_2), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 7.35 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.33 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,71 min - 527/529 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 527,1232, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$: 527,1229.

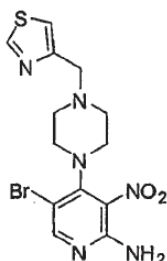
Ejemplo 154

ter-Butil 4-(tiazol-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato



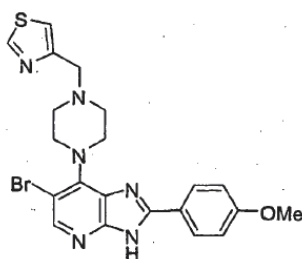
Se suspendió 4-(clorometil)tiazol (0,500 g, 2,94 mmol, 1 eq.) en DCM (4,6 mL). Se le añadió gota a gota DIPEA (1,28 mL, 7,35 mmol, 2,5 eq.), seguido por N-Boc-piperazina (1,200 g, 6,47 mmol, 2,2 eq.). Se agitó la mezcla a 35°C durante 5 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4) y se removió el disolvente al vacío. Se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (DCM/EtOAc; v/v 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite claro (0,160 g, 19%); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.47 (br t, J = 4.2 Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.46 (br t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.75 (s, 2H, NCH_2), 7.20 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.79 (s, 1 H, tiazol 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,80 min - 284 [(M+H) $^+$, 100%].

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



Se disolvió ter-butil 4-(tiazol-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (0,160 g, 0,56 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,8 mL) y se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (1,8 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h, se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió el 4-(piperazin-1-ilmetil)tiazol resultante (supuestamente 0,10 g, 0,56 mmol, 1,1 eq.) en iPrOH (0,55 mL) y DIPEA (0,22 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,130 g, 0,51 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla de reacción durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et_2O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,120 g, 55%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.58 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.06 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.72 (s, 2H, NCH_2), 6.96 (s, 2H, NH_2), 7.54 (br d, 1H, J = 1.2 Hz, tiazol 5-H), 8.15 (s, 1H, piridina 6-H), 9.04 (d, 1H, J = 1.7 Hz, tiazol 2-H).

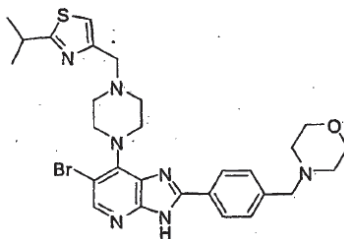
4-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)tiazol



5 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,045 g, 0,11 mmol), EtOH (2.6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió p-anisaldehído (0,017 g, 0,12 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,33 mL, 0,33 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,026 g, 49%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 2.64-2.72 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.61-3.70 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.77 (s ancho, 2H, NCH_2), 3.84 (s, 3H, OMe), 7:10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, tiazol 5-H), 8.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, tiazol 2-H), 13.33 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,07 min - 485/487 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 485,0759, calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_6\text{OS}$ (M+H) $^+$: 485,0742.

15 Ejemplo155

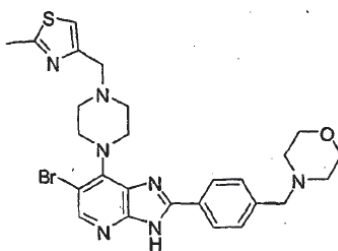
4-(4-(6-Bromo-7-(4-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzil)morfolina



20 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,066 g, 0,15 mmol), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,034 g, 0,165 mmol), seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido (0,035 g, 39%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, iPr- CH_3), 2.34-2.42 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.62-3.70 (m, 6H), 7.35 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.47 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,55 min - 596/598 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 596,18.07, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BrN}_7\text{OS}$ (M+H) $^+$: 596,1793.

Ejemplo 156

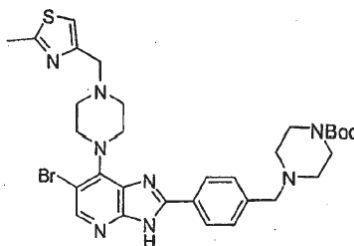
35 4-(4-(6-Bromo-7-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzil)morfolina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-miltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,062 g, 0,15 mmol), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,034 g, 0,165 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM, y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,024 g, 29%); RMN ¹H (500Mz, DMSO-d₆): δ 2.33-2.42 (m, 4H), 2.62-2.71 (m, 7H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.62-3.74 (m, 6H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.51 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,12 min - 568/570 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 568,1504, calculado para C₂₆H₃₁N₇BrOS (M+H)⁺: 568,1494.

15 Ejemplo 157

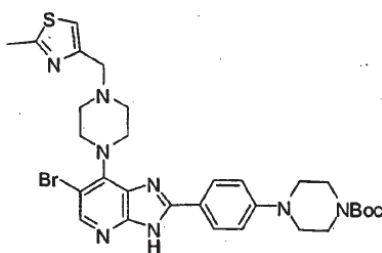
ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-((2-miltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)piperazina-1-carboxilato



20 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-miltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (0,062 g, 0,15 mmol), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió ter-butil-4-(4-formilencil)piperazina-1-carboxilato (0,050 g, 0,165 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido (0,033 g, 33%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.72 (m, 7H), 3.28-3.36 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.67 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.47 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,76 min - 667/669 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 667,2190, calculado para C₃₁H₄₀BrN₈O₂S (M+H)⁺: 667,2178.

Ejemplo 158

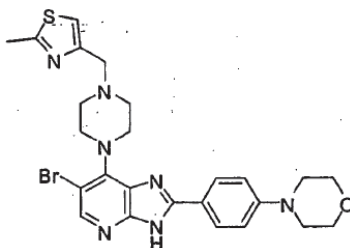
35 ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-((2-miltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)piperazina-1-carboxilato



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,062 g, 0,15 mmol) en EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió ter-butil 4-(4-formilfenil)piperazina-1-carboxilato (0,044 g, 0,165 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,043 g, 47%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.61-2.70 (m, 7H), 3.22-3.31 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.22 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 4,01 min - 653/655 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 653,2022, calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{BrN}_8\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 653,2019.

15 Ejemplo 159

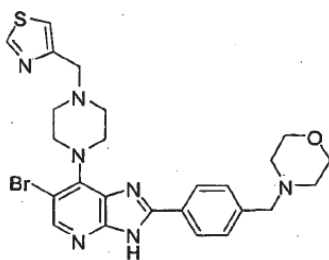
4-(4-(6-Bromo-7-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil)morfolina



20 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,041 g, 0,10 mmol), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 4-morfolin-4-il-benzaldehído (0,021 g, 0,11 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,30 mL, 0,3 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM, y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido (0,017 g, 30%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.63-2.70 (m, 7H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 3.76 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.31 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.22 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,29 min - 554/556 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 554,1345, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_7\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 554,1338.

Ejemplo 160

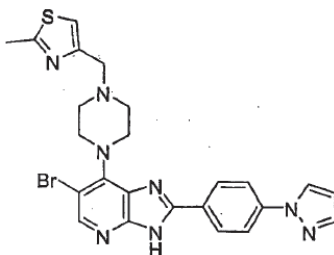
35 4-(4-(6-Bromo-7-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)benzil)morfolina



5 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,045 g, 0,11 mmol), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,025 g, 0,12 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,33 mL, 0,33 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4) para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,012 g, 20%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.33 -2.43 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH_2), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 5-H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 2-H), 13.46 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 1,95 min - 554/556 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 554,1338, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{OSBr}$ (M+H) $^+$: 554,1339.

15 Ejemplo 161

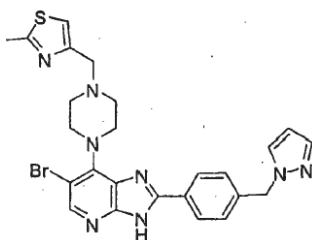
4-((4-(2-(4-(1H-Pirazol-1-il)fenil)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metil-tiazol



20 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-metil-tiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,050 g, 0,12 mmol), EtOH (2,3 mL) y DMF (0,2 mL), se le añadió 4-(1H-pirazol-1-il)-benzaldehído (0,023 g, 0,13 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,36 mL, 0,36 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH v/v 96:4 para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,016 g, 25%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2:63-2.71 (m, 7H), 3.65 (s, 2H, NCH_2), 3.66-3.72 (m, 4H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.33 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.25 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 13.54 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina ,N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,41 min - 535/537 [(M+H) $^+$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 535,1028, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_8\text{S}$ (M+H) $^+$: 535,1039.

Ejemplo 162

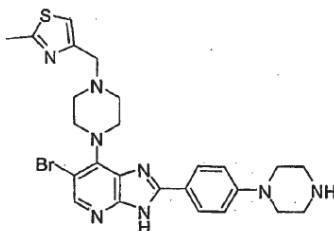
35 4-((4-(2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metil-tiazol



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,050 g, 0,12 mmol), EtOH (2,3 mL) y DMF (0,2 mL), se le añadió 4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-benzaldehído (0,025 g, 0,13 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,36 mL, 0,36 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 96:4). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter como un sólido de color blanco (0,033 g, 49%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.62-2.70 (m, 7H), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.65-3.70 (m, 4H), 5.42 (s, 2H, NCH₂), 6.30 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz; 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.49 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,17 min - 549/551 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 549,1176, calculado para C₂₅H₂₈N₈SBr (M+H)⁺: 549,1185.

15 Ejemplo 163

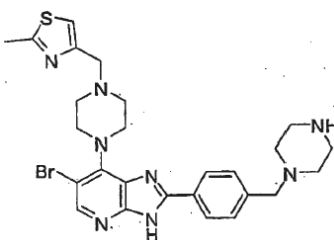
4-((4-(6-Bromo-2-(4-(piperazin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metilthiazol



20 Se suspendió ter-butil-4-(4-(6-bromo-7-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato (0,022 g, 0,033 mmol) en DCM (2,0 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió TFA (0,5 mL) y se permitió que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de una columna SCX (5 g), se recolectó el filtrado y se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido (0,016 g, 86%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61-2.70 (m, 7H), 2.81-2.89 (m, 4H), 3.15-3.22 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄); 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,23 min - 553/555 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 553,1522, calculado para C₂₅H₃₀BrN₈S (M+H)⁺: 553,1498.

30 Ejemplo 164

4-((4-(6-Bromo-2-(4-(piperazin-1-il)metil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metilthiazol

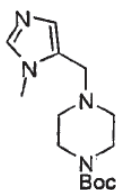


35 Se suspendió ter-butil-4-(4-(6-bromo-7-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato (0,022 g, 0,033 mmol) en DCM (2,0 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió TFA (0,5 mL) y se permitió que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de una columna SCX (5 g), se recolectó el filtrado y se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido (0,016 g, 86%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61-2.70 (m, 7H), 2.81-2.89 (m, 4H), 3.15-3.22 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄); 8.17 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,23 min - 553/555 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 553,1522, calculado para C₂₅H₃₀BrN₈S (M+H)⁺: 553,1498.

5 piperazina-1-carboxilato (0,022 g, 0,033 mmol) en DCM (2,0 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió TFA (0,5 mL) y se permitió que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de una columna SCX (5 g), se lavó con metanol y luego se eluyó con amoníaco (0,2M) en metanol. Se recolectó el filtrado y se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,017 g, 91%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.26-2.36 (m, 4H), 2.61-2.75 (m, 11H), 3.50 (s, 2H, NCH₂), 3.61-3.70 (m, 6H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.13 (d, J = 8.05 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,19 min - 567/569 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br]; ESIHRMS: Encontrado: 567,1634, calculado para C₂₆H₃₂N₈SBr (M+H)⁺: 567,1654.

10 Ejemplo 165

ter-Butil 4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato



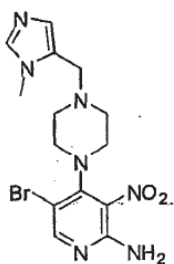
15

Se disolvió N-Boc-piperazina (0,930 g, 5,0 mmol, 1,1 eq.) en 1,2-DCE (14 mL). A esta solución, se le añadió 1-metil-1H-imidazol-5-carboxaldehído (0,500 g, 4,54 mmol, 1 eq.) seguido por la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (1,35 g, 6,36 mmol, 1,4 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), y se removió el solvente al vacío: Se redisolvió la mezcla cruda en 18 mL de DCM y se agitó suavemente durante la noche en presencia de PS-isocianato (2 g, cargando: 1,58 mmol/g). Se filtró la mezcla, y se lavó la resina con DCM (2 x 10 mL). Se removió el solvente al vacío y se purificó la mezcla resultante por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (2-10%) en diclorometano para producir el compuesto del título (0,280 g, 22%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.28-2.40 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.38 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.44 (s, 2H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, imidazol Me), 6.87 (s, 1H, imidazol 4-H), 7.40 (s, 1H, imidazol 2-H); GC-MS (CI, m/z): T_R = 4,89 min - 281 [(M+H)⁺, 100%].

20

25

5-Bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



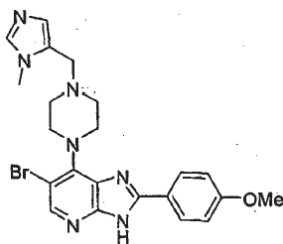
30

Se disolvió ter-butil 4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazina-1-carboxilato (0,150 g, 0,54 mmol, 1,1 eq.) en DCM (1,7 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (1,7 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h y se removieron los solventes al vacío. Se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió la 1-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazina resultante (supuestamente 0,097 g, 0,54 mmol, 1 eq.) en iPrOH (1,6 mL) y DIPEA (0,42 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,120 g, 0,49 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,070 g, 33 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.03 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.49 (s, 2H, NCH₂), 3.62 (s, 3H, imidazol Me), 6.76 (s, 1H, imidazol H-4), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.54 (s, 1H, imidazol H-2), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,56 min - 396/398 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

35

40

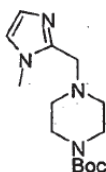
6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,030 g, 0,076 mmol, 1 eq.), EtOH (1,95 mL) y DMF (0,29 mL), se le añadió p-anisaldehído (0,011 g, 0,083 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,23 mL, 0,23 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,009 g, 23%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.55-2.62 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.60-3.66 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.68 (s, 3H, imidazol Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.80 (s, 1 H, imidazol 4-H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.57 (s, 1H, imidazol 2-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.20 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.35 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,78$ min - 482/484 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br, 100%. ESI-HRMS: Encontrado: 482,1295, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_7\text{O}$ (M+H) $^+$: 482,1304.

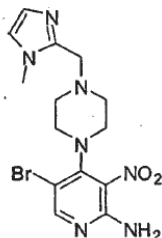
15 Ejemplo 166

ter-Butil4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato



20 Se disolvió N-Boc-piperazina (0,930 g, 5,0 mmol, 1,1 eq.) en 1,2-DCE (14 mL). A esta solución, se le añadió 1-metil-2-imidazolcarboxialdehído (0,50 g, 4,54 mmol, 1 eq) seguido por la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (1,350 g, 6,36 mmol, 1,4 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica (MgSO_4), y se removió el solvente al vacío. Se redisolvió la mezcla cruda en 18 mL de DCM y se agitó suavemente durante la noche en presencia de PS-isocianato (2 g, cargando: 1,58 mmol/g). Se filtró la mezcla, y se lavó la resina con DCM (2 x 10 mL). Se removió el solvente al vacío y se purificó la mezcla resultante por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (1-8%) en diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (0,450 g, 32%); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.30-2.40 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.30-3.38 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.66 (s, 2H, NCH_2), 3.67 (s, 3H, imidazol Me), 6.81 (s, 1H, imidazol 4-H), 6.90 (s, 1H, imidazol 5-H); GC-MS (ESI, m/z): $T_R = 4,62$ min, 281,1 - [(M+H) $^+$, 100%].

5-Bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina

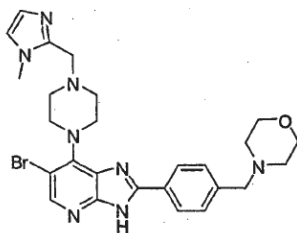


35 Se disolvió ter-butil 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (0,500 g, 1,78 mmol, 1,1 eq.), en DCM (5,6 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (5,6 mL). Se continuó la agitación a

esta temperatura durante 1 h. Se removieron los solventes al vacío, se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó.

5 Se suspendió la 1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazina resultante (supuestamente 0,320 g, 1,78 mmol, 1 eq.) en iPrOH (5,4 mL) y DIPEA (1,4 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,400 g, 1,62 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 6 mL), Et₂O (2 x 6 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,370 g, 51 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.97-3.08 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, imidazol Me), 6.75 (s, 1H, imidazol H-4), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.08 (s, 1H, imidazol H-5), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,07 min - 396/398 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br, 100%].

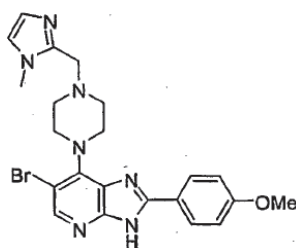
4-(4-(6-Bromo-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



15 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,105 g, 0,26 mmol, 1 eq.) en EtOH (6 mL) y DMF (0,9 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,060 g, 0,29 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,78 mL, 0,78 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,027 g, 18%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.34-2.42 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 4H), 3.53 (s, 2H; morfolina N(CH₂)₂), 3.56-3.68 (m, 10H), 3.72 (s, 3H, imidazol Me), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H, imidazol 4-H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H, imidazol 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.47 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,23 min - 551/553 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br, 100%]. ESI-HRMS: Encontrado: 551,1884, calculado para C₂₆H₃₂BrN₈O (M+H)⁺: 551,1882.

Ejemplo 167

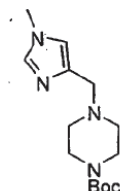
30 6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



35 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,035 g, 0,088 mmol, 1 eq.), EtOH (2 mL) y DMF (0,3 mL), se le añadió p-anisalaldehído (0,013 g, 0,097 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,26 mL, 0,26 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo oscuro (0,009 g, 21 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.55-2.63 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.58-3.67 (m, 6H, piperazina N(CH₂)₂ y NCH₂), 3.72 (s, 3H, imidazol Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.77 (d, 1H, J = 1.0 Hz, imidazol 4-H), 7.07-7.13 (m, 3H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.34 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,33 min - 482/484 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br, 100%]. ESI-HRMS: Encontrado: 482,1297, calculado para C₂₂H₂₅BrN₇O (M+H)⁺: 482,1304.

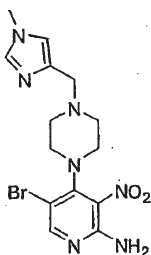
Ejemplo 168

5 ter-Butil 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato



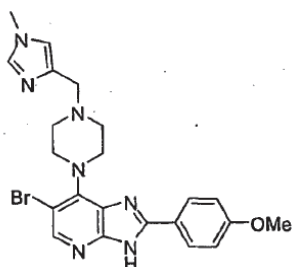
10 Se disolvió N-Boc-piperazina (0,470 g; 2,50 mmol, 1,1 eq.) en DCM (6,2 mL). A esta solución, se le añadió 1-metil-1H-imidazol-4-carboxaldehído (0,250 g, 2,27 mmol, 1 eq.) seguido por triisopropóxido de clorotitanio (1,19 mL, 5,0 mmol, 2,2 eq.). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 10 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmol, 5 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h y se diluyó con EtOAc (12 mL). Luego se vertió en amoníaco (solución en H₂O al 35%, 6 mL) y se filtró la mezcla resultante y se lavó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H₂O, se secó (MgSO₄) y se removió el solvente al vacío. Se purificó el material crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 eluyendo con metanol (1-8%) en diclorometano para producir el compuesto del título como un aceite claro (0,390 g, 62%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.48 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.52 (s, 2H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, imidazol Me), 6:80 (s, 1 H, imidazol 5-H), 7.38 (s, 1H, imidazol 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): 281 [(M+H⁺)].

20 5-Bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



25 Se disolvió ter-butil 4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (0,130 g, 0,46 mmol, 1,1 eq.) en DCM (1,45 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (1,45 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h. Se removieron los solventes al vacío, se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió la 1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazina resultante (supuestamente 0,083 g, 0,46 mmol, 1 eq.) en iPrOH (1,4 mL) y DIPEA (0,35 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,100 g, 0,42 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,085 g, 47 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.50-2.58 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.03 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.39 (s, 2H, NCH₂), 3.60 (s, 3H, imidazol Me), 6.95 (s) y 6.97 (s), (3H, NH₂ y 6-H), 7.46 (s, 1H), 8.14 (s, 1H, piridina-6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,25 min - 396/398 [(M+H⁺), patrón isotópico de Br, 100%].

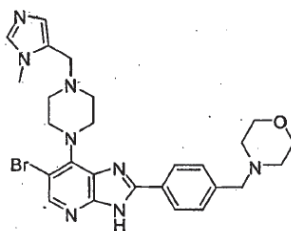
35 6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,035 g, 0,088 mmol, 1 eq), EtOH (2 mL) y DMF (0,3 mL), se le añadió p-anisaldehído (0,013 g, 0,097 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,26 mL, 0,26 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,011 g, 26%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.59-2.68 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.43 (s, 2H, NCH_2), 3.60-3.66 (m, 10 7H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ e imidazol Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, imidazol 5-H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.47 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, imidazol 2-H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH; C_6H_4), 8.19 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.34 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,87$ min - 482/484 [($\text{M}+\text{H}^+$)], patrón isotópico de Br, 100%]; ESI-HRMS: Encontrado: 482,1300, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 482,1304.

15 Ejemplo 169

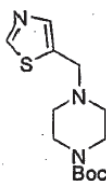
4-(4-(6-Bromo-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



20 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,030 g, 0,076 mmol, 1 eq.), EtOH (1,95 mL) y DMF (0,29 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,017 g, 0,083 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,23 mL, 0,23 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo (0,005 g, 14.7%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.35-2.41 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 25 4H), 3.52-3.55 (2s, 4H, 2NCH_2), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.62-3.67 (m, 4H), 3.68 (m, 3H, imidazol Me), 6.80 (s, 1H, imidazol 4-H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.57 (s, 1H, imidazol 2-H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.47 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 1,79$ min - 551/553 [($\text{M}+\text{H}^+$)], patrón isotópico de Br, 100%]; ESI-HRMS: Encontrado: 551,1882, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{OBr}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 551,1882.

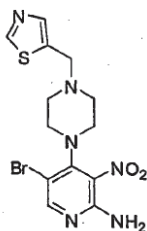
35 Ejemplo 170

ter-Butil 4-(tiazol-5-ilmetil)piperazina-1-carboxilato



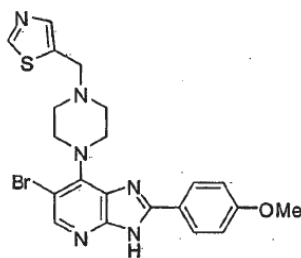
Se disolvió N-Boc-piperazina (0,900 g, 4,86 mmol, 1,1 eq.) en 1,2-DCE (12 mL). A esta solución, se le añadió 5-tiazolcarboxaldehído (0,500 g, 4,42 mmol, 1 eq.) en 1,2-DCE (2 mL) seguido por la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (1,310 g, 6,19 mmol, 1,4 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 h y luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica (MgSO₄), se removió el solvente al vacío y se purificó el producto crudo por cromatografía en columna en un sistema Biotage SP1 (DCM/EtOAc; v/v 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (0,640 g, 51%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.43 (t, J = 4.5 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 7.72 (s, 1H, tiazol 4-H), 8.76 (s, 1H, tiazol 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,04 min - 284 [(M+H)⁺, 100%].

5-Bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



Se disolvió ter-butil 4-(tiazol-5-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (0,350 g, 1,23 mmol, 1,1 eq.) en DCM (3,9 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (3,9 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h. Se removieron los solventes al vacío y se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió el 5-(piperazin-1-ilmetil)tiazol resultante (supuestamente 0,230 g, 1,23 mmol, 1 eq.) en iPrOH (2,4 mL) y DIPEA (0,70 mL). A esta solución, se le añadió 5-bromo-4-cloro-3-nitropiridin-2-amina (0,280 g, 1,12 mmol, 1 eq.) y se calentó la mezcla y se agitó durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,330 g, 67 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.51-2.58 (s ancho, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.01-3.10 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.82 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.78 (s, 1H, tiazol 4-H), 8.16 (s, 1H, piridina 6-H), 9.03 (s, 1H, tiazol 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,17 min - 399/401 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%].

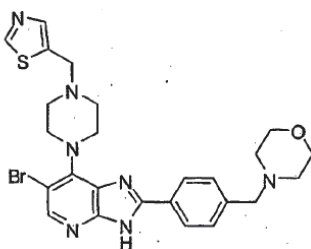
5-((4-(6-Bromo-2-(4-metoxifenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)tiazol



A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,060 g, 0,15 mmol, 1 eq.), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió p-anisalaldehído (0,022 g, 0,165 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v 94:6). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color blancuzco (0,02 g, 27%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61-2.69 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.61-3.67 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 2H, NCH₂), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.82 (s, 1H, tiazol 4-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.20 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.05 (s, 1H, tiazol 2-H), 13.20-13.50 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,34 min - 485/487 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Br, 100%]. ESI-HRMS: Encontrado: 485,0760, calculado para C₂₁H₂₂BrN₆OS (M+H)⁺: 485,0759.

Ejemplo 171

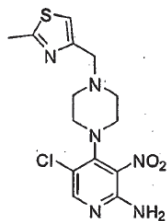
4-(4-(6-Bromo-7-(4-(tiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina



5 A una mezcla de 5-bromo-3'-nitro-4-(4-(2-metilthiazol-5-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,030 g, 0,076 mmol, 1 eq.), EtOH (1,95 mL) y DMF (0,29 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,017 g, 0,083 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,23 mL, 0,23 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,022 g, 26%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.35-2.41 (m, 4H), 2.69-2.67 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.87 (s, 2H, NCH_2), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.82 (s, 1H, tiazol H-4), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.24 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.05 (s, 1 H, tiazol H-2), 13.47 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,10$ min - 554/556 [($\text{M}+\text{H}^+$), patrón isotópico de Br, 100%]. ESI-HRMS: Encontrado: 554,1342, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_7\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 554,1338.

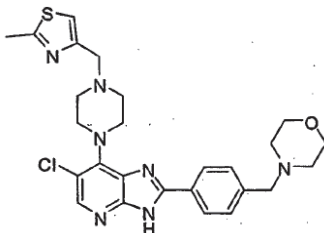
15 Ejemplo 172

5-Cloro-4-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina



20 Se disolvió ter-butil 4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato (0,380 g, 1,28 mmol, 1,1 eq.) en DCM (4 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (4 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h. Se removieron los solventes al vacío y se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió 2-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)thiazol (supuestamente 0,250 g, 1,28 mmol, 1,1 eq.) en iPrOH (3,9 mL) y DIPEA (1 mL). A esta solución, se le añadió la 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (0,240 g, 1,16 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et_2O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,210 g, 44%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.52-2.59 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.63 (s, 3H, tiazol Me), 3.06 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.59 (s, 2H, NCH_2), 6.94 (s, 2H, NH_2), 7.28 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.05 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): $T_R = 2,06$ min - 369/371 [($\text{M}+\text{H}^+$), patrón isotópico de Cl].

30 4-(4-(6-Cloro-7-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)morfolina

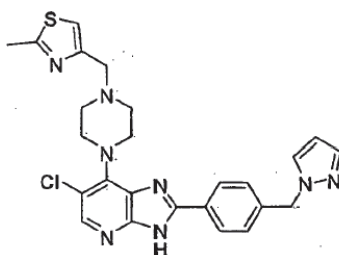


35 A una mezcla de 5-cloro-4-(4-((2-metilthiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,06 g, 0,19 mmol, 1 eq.), EtOH (3,3 mL), y DMF (0,44 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)-benzaldehído (0,043 g, 0,21 mmol, 1,1 eq) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,57 mL, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C

durante 24 h, se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo (0,018 g, 18%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35-2.42 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 7H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.68-3.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.10 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 13.43 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,25 min - 524/526 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS: Encontrado: 524,1999, calculado para C₂₆H₃₁ClN₇OS (M+H)⁺: 524,19991

10 Ejemplo 173.

4-((4-(2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metiltiazol



15

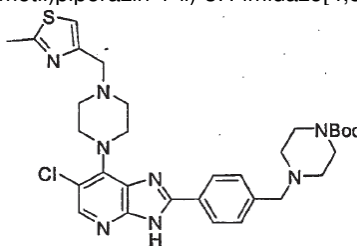
A una mezcla de 5-cloro-4-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,060 g, 0,19 mmol), EtOH (3,3 mL) y DMF (0,44 mL), se le añadió 4-(1H-pirazol-1-il)metil)-benzaldehído (0,039 g, 0,21 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,57 mL, 0,57 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color blancuzco (0,036 g, 37%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.62-2.69 (m, 7H), 3.63 (s, 2H, NCH₂), 3.66-3.74 (m, 4H), 5.42 (s, 2H, NCH₂), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 3H, 2ArH e imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 13.46 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,16 min - 505/507 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 505,1687, calculado para C₂₅H₂₆N₈SCl (M+H)⁺: 505,1690.

20

25

Ejemplo 174

30 ter-Butil 4-(4-(6-cloro-7-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil)piperazina-1-carboxilato



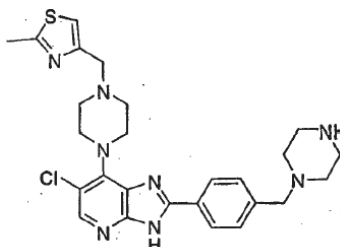
35

A una mezcla de 5-cloro-4-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,028 g, 0,076 mmol), EtOH (1,3 mL) y DMF (0,18 mL), se le añadió ter-butil-4-(4-formilencil)piperazina-1-carboxilato (0,025 g, 0,083 mmol) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,23 mL, 0,23 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8) para producir el compuesto del título como un sólido (0,009 g, 18%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.70 (m, 7H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.67-3.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.10 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 13.44 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2.66 min - 623/625 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 623,2680, calculado para C₃₁H₄₀ClN₈O₂S (M+H)⁺: 623,2683.

40

Ejemplo 175

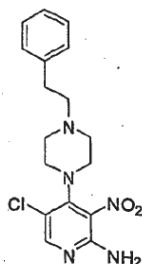
4-((4-(6-Cloro-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)-2-metiltiazol



5 Se suspendió *ter*-butil 4-(4-(6-cloro-7-(4-((2-metiltiazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)encil) piperazina-1-carboxilato (0,009 g, 0,036 mmol) en DCM (1,0 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se le añadió TFA (0,3 mL) y se permitió que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de una columna SCX (2 g), se lavó con metanol y eluyó adicionalmente con amoníaco (solución en agua al 35%, 0,2M). Se recolectó el filtrado y se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido (0,004 g, 21%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.41-2.49 (m, 4H), 2.62-2.70 (m, 7H), 2.87-2.94 (m, 4H), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.67-3.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H, tiazol 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.11 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,09 min - 523/525 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 523,2155, calculado para C₂₆H₃₂ClN₈S (M+H)⁺: 523,2159;

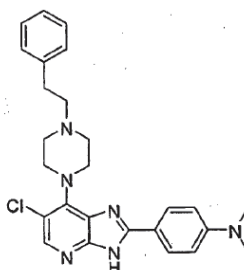
Ejemplo 176

5-Cloro-3-nitro-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)piridin-2-amina



20 Se suspendió 1-fenetilpiperazina (0,100 g, 0,52 mmol, 1,1 eq.) en *i*PrOH (1 mL). Se le añadió DIPEA (0,13 mL, 0,79 mmol, 1,5 eq.) seguido por 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (0,099 g, 0,48 mmol, 1 eq.). Se calentó y agitó la mezcla a 65°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el sólido de color amarillo brillante con *i*PrOH (3 x 2 mL), Et₂O (2 x 2 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo brillante (0,112 g, 64%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.53-2.63 (m, 6H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.06 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 8.06 (s, 1H, piridina 6-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 2,31 min - 362/364 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

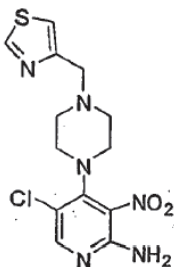
30 4-(6-Cloro-7-(4-fenetilpiperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilanilina



5 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (0,058 g, 0,16 mmol) en EtOH (2,8 mL) y DMF (0,37 mL), se le añadió 4-(dimetilamino)benzaldehído (0,026 g, 0,18 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,48 mL, 0,48 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 99:1) para producir el compuesto del título como un sólido (0,0012 g, 16%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.57-2.64 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.00 (s, 6H, NMe₂), 3.65-3.70 (m, 4H piperazina N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.16-7.22 (m, 1H, ArH, C₆H₅), 7.25-7.32 (m, 4H, ArH), 7.98-8.04 (m, 3H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H y ArH), 13.09 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 3,59 min - 461/163 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]. ESI-HRMS: Encontrado: 461,2214, calculado para C₂₆H₃₀ClN₆ (M+H)⁺: 461,2220;

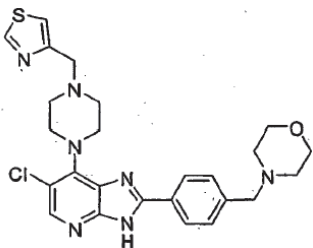
Ejemplo 177

15 5-Cloro-3-nitro-4-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina



20 Se disolvió ter-butil 4-(tiazol-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato (0,220 g, 0,79 mmol, 1,1 eq.) en DCM (2 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua antes de la adición gota a gota de TFA (2 mL). Se continuó la agitación a esta temperatura durante 1 h. Se removieron los solventes al vacío y se formó un azeótropo del material crudo resultante con tolueno y se secó. Se suspendió 4-(piperazin-1-ilmetil)tiazol (supuestamente 0,140 g, 0,79 mmol, 1,1 eq.) en iPrOH (0,8 mL) y DIPEA (0,3 mL). A esta solución, se le añadió 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (0,15 g, 0,72 mmol, 1 eq.) y se calentó y agitó la mezcla durante 17 h a 65°C. Se filtró la mezcla, se lavó con iPrOH (3 x 3 mL), Et₂O (2 x 3 mL) y se secó para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo brillante (0,080 g, 27%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.52-2.60 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.07 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.72 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (s, 2H, NH₂), 7.54 (s, 1H, tiazol 5-H), 8.05 (s, 1H, piridina 6-H), 9.04 (s, 1H, tiazol 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,71 min - 355/357 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

30 4-(4-(6-Cloro-7-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)morfolina

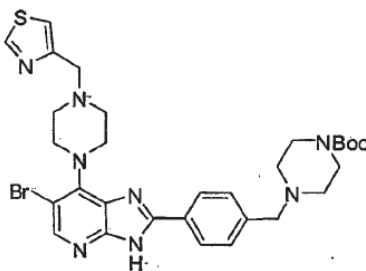


35 A una mezcla de 5-cloro-3-nitro-4-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,076 g, 0,21 mmol), EtOH (3,6 mL) y DMF (0,49 mL), se le añadió 4-(morfolinometil)benzaldehído (0,047 g, 0,23 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,64 mL, 0,64 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,045 g, 42%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.38 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.53 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.76 (s, 2H, NCH₂), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 5-H), 8.10 (s, 1H, piridina 6-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 2-H), 13.44 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z): T_R = 1,85 min - 510/512 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl]; ESI-HRMS: Encontrado: 510,1866,

calculado para $C_{25}H_{29}ClN_7OS$ (M+H)⁺: 510,1843.

Ejemplo 178

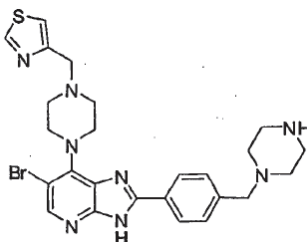
5 ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)piperazina-1-carboxilato



10 A una mezcla de 5-bromo-3-nitro-4-(4-(tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,054 g, 0,13 mmol), EtOH (2,3 mL) y DMF (0,31 mL), se le añadió ter-butil-4-(4-formilbencil)piperazina-1-carboxilato (0,045 g, 0,15 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $Na_2S_2O_4$ (1 M; 0,40 mL, 0,40 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,031 g, 35%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.68 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 5-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 2-H), 13.47 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,50 min - 653/655 [(M+H)⁺], patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 653,2023, calculado para $C_{30}H_{38}BrN_8O_2S$ (M+H)⁺: 653,2022.

20 Ejemplo 179

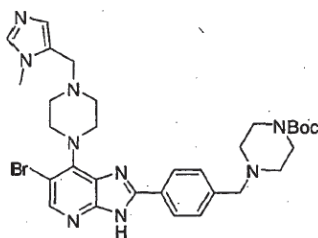
4-((4-(6-Bromo-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)tiazol



25 Se suspendió 4-((4-(6-bromo-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)metil)tiazol (0,025 g, 0,038 mmol) en DCM (2 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se le añadió TFA (0,5 mL) y se permitió que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de una columna SCX (2 g), se lavó con metanol y se eluyó adicionalmente con amoníaco (solución en agua al 35%, 0,2 M). Se recolectó el filtrado y se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,020 g, 95%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2.40-2.46 (m, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 2.88 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, tiazol 5-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, tiazol 2-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 1,91 min - 553/555 [(M+H)⁺]; patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 553,1500, calculado para $C_{25}H_{30}N_8SBr$ (M+H)⁺: 553,1498.

Ejemplo 180

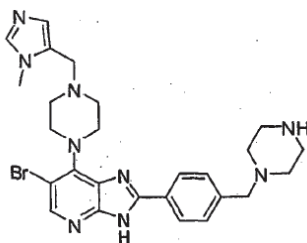
40 ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil) piperazina-1-carboxilato



5 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,050 g, 0,13 mmol, 1 eq.) en EtOH (2,2 mL) y DMF (0,3 mL), se le añadió ter-butil-4-(4-formilbencil)piperazina-1-carboxilato (0,042 g, 0,14 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,38 mL, 0,38 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8) para producir el compuesto del título como un sólido (0,032 g, 39%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.34 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.56-2.62 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.61-3.66 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, CH_3), 6.80 (s, 1H, imidazol 4-H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.57 (s, 1H, imidazol 2-H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,33 min - 650/652 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]. ESI-HRMS: Encontrado: 650,2565, calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BrN}_9\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 650,2567.

15 Ejemplo 181

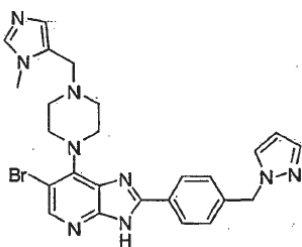
6-bromo-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



20 Se suspendió ter-Butil 4-(4-(6-bromo-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)bencil)piperazina-1-carboxilato (0,028 g, 0,043 mmol) en DCM (2,3 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se le añadió TFA (0,56 mL) y se permitió que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se pasó la mezcla a través de una columna SCX (2 g), se recolectó el filtrado y se removió el solvente al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,021 g, 89%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 2.27-2.36 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H, NCH_2), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.61-3.66 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, imidazol Me), 6.80 (s, 1H, imidazol 4-H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.57 (s, 1H, imidazol 2-H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 1,66 min - 550/552 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, patrón isotópico de Br]; ESI-HRMS: Encontrado: 550,2044, calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrN}_9$ $(\text{M}+\text{H})^+$: 550,2042.

30 Ejemplo 182

2-(4-((1H-Pirazol-1-il)metil)fenil)-6-bromo-7-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

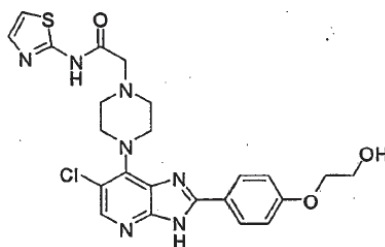


35 A una mezcla de 5-bromo-4-(4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-3-nitropiridin-2-amina (0,050 g, 0,126 mmol, 1

eq), EtOH (2,2 mL), y DMF (0,3 mL), se le añadió 4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-benzaldehído (0,026 g, 0,14 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1M; 0,38 mL, 0,38 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h; luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido después de trituración con éter dietílico (0,008 g, 12%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 2.55-2.62 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.53 (s, 2H, NCH_2), 3.61-3.67 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.68 (s, 3H, imidazol Me), 5.41 (s, 2H, NCH_2), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H, pirazol H-4), 6.81 (s, 1H, imidazol H-4), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, pirazol H-3), 7.58 (s, 1 H, imidazol 2-H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, pirazol H-3), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,71 min - 532/534 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Br. ESI-HRMS: Encontrado: 532,1567, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_9$ (M+H) $^+$: 532,1573.

Ejemplo 183

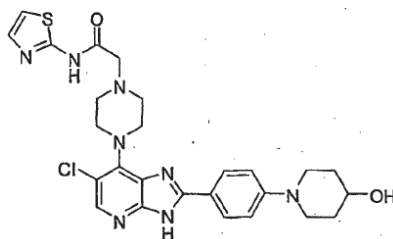
2-(4-(6-Cloro-2-(4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,060 g, 0,15 mmol, 1 eq.), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 4-(2-hidroxi-etoxi)benzaldehído (0,028 g, 0,17 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color blancuzco (0,021 g, 27%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 2.74-2.81 (m, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40 (s, 2H, NCH_2), 3.69-3.79 (m, 6H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ y OCH_2), 4.07 (t, J = 5.0 Hz, 2H, OCH_2), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H) y 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1 H) (tiazol H-4, H-5), 8.08 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,69 min - 514/516 [(M+H) $^+$], patrón isotópico de Cl].

Ejemplo 184

2-(4-(6-Cloro-2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

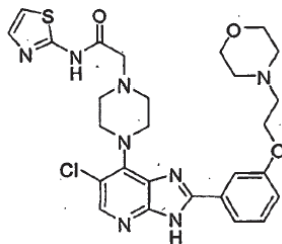


A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,060 g, 0,15 mmol, 1 eq.), EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzaldehído (0,034 g, 0,17 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1 M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH_3 acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo (0,011 g, 13%); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): 1.40-1.50 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.60-2.92 (s ancho, 4H, piperazina $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 7H), 4.61-4.75 (s ancho, 1H, CHOH),

7.04 (d, J = 9:0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.24-7.29 (m, 1H) y 7.50 (d, J = 3:5 Hz, 1H) tiazol H-4, H-5), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.07 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,69 min - 514/516 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

5 Ejemplo 185

2-(4-(6-Cloro-2-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



10

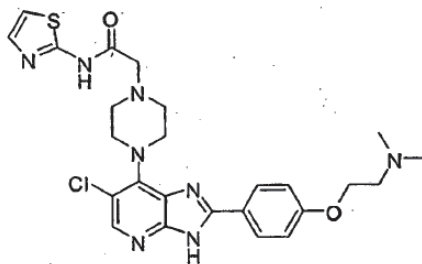
A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,060 g, 0,15 mmol, 1 eq.) en EtOH (2,6 mL) y DMF (0,35 mL), se le añadió 3-(2-morfolin-4-iletoksi)benzaldehído (0,039 g, 0,17 mmol, 1,1 eq) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,45 mL, 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 94:6). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo pálido (0,018 g, 21%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2.68-2.85 (m, 6H), 3.41 (s, 2H, NCH₂CO), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.12-4.25 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H, tiazol H-5 o tiazol H-4), 7.40-7.50 (m, 2H, tiazol H-4 o tiazol H-4 y ArH), 7.75-7.82 (m, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 11.70-12.10 (s ancho, 1H, NHCO), 13.18 (s ancho, 1H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,62 min - 583/585 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

15

20

Ejemplo 186

25 2-(4-(6-Cloro-2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



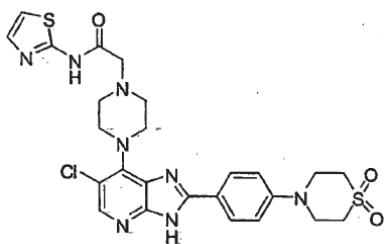
30

A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,050 g, 0,13 mmol, 1 eq.), EtOH (2,2 mL) y DMF (0,29 mL), se le añadió 4-(2-dimetilaminoetoxi)benzaldehído (0,027 g, 0,14 mmol, 1,1 eq) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1 M; 0,38 mL, 0,38 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v; 92:8). Se obtuvo el compuesto del título después de trituración con éter dietílico como un sólido de color amarillo pálido (0,010 g, 15%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2.24 (s, 6H, NMe₂), 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂NMe₂), 2.75-2.80 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CO), 3.70-3.76 (m, 4H), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂O), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH C₆H₄), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H) y 7.49 (d, J = 3.50 Hz, 1H) (tiazol H-4, H-5), 8.04-8.11 (m, 3H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H y ArH C₆H₄), 11.88 (s ancho, 1 H, NHCO), 13.24 (s ancho, 1H; imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 3,63 min - 587/589 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

35

40 Ejemplo 187

2-(4-(6-Cloro-2-(4-(1,1-dioxiomorfolino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



5 A una mezcla de 2-(4-(2-amino-5-cloro-3-nitropiridin-4-il)piperazin-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (0,050 g, 0,13 mmol, 1 eq.), EtOH (2,2 mL) y DMF (0,29 mL), se le añadió 4-(1,1-dioxiomorfolino)benzaldehído (0,033 g, 0,14 mmol, 1,1 eq.) seguido por una solución acuosa recientemente preparada de Na₂S₂O₄ (1M; 0,38 mL, 0,38 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante 24 h, luego se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y unas pocas gotas de NH₃ acuoso hasta que se observó la disolución completa. Se depositó esta disolución en dos placas de sílice de TLC preparativa y se eluyó con DCM/MeOH (v/v, 92:8) y se lavó con DCM/MeOH (1 mL, 1/1) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,010 g, 13%); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 2.72-2.83 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.08-3.17 (m, 4H, piperazina N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CO), 3.66-3.77 (m, 4H, ditiomorfolino SO₂(CH₂)₂), 3.85-3.95 (m, 4H, ditiomorfolino SO₂(CH₂)₂), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH C₆H₄), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1 H) y 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H) (tiazol H-4; H-5), 8.08 (s, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina 5-H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH, C₆H₄), 11.88 (s ancho, 1H, NHCO); 13.31 (s ancho, 1 H, imidazo[4,5-b]piridina N-H); LC (Método B) - MS (ESI, m/z) 2,47 min - 541/543 [(M+H)⁺, patrón isotópico de Cl].

15 Se probaron los compuestos de los ejemplos anteriores en los ensayos descritos más abajo y mostraron tener actividad inhibidora de Aurora-A y/o Aurora-B y/o Aurora-C.

20 Ensayo FlashPlate® para la identificación y evaluación de inhibidores de Aurora-A

25 En este ensayo se utilizó FlashPlate® básico de 384 pozos (SMP400E, Perkin-Elmer) como plataforma de ensayo sólido. Se recubrieron las placas durante la noche a 4°C con ditiotretitol (DTT) (M1891, SIGMA) a razón de 100 µg/ml en regulador PBS y se utilizó después de ser lavado dos veces con PBS. Se añadieron 5 µl del compuesto en DMSO al 2% a cada pozo seguido por 15 µl de mezcla patrón de regulador de quinasa (50 mM Tris pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl₂ 2,5 mM, proteína básica de mielina 1 mM (MBP), ATP 20 µM, y 0,025 mCi/ml de ³³P-ATP). Finalmente, se añadieron 250 ng por pozo de enzima Aurora-A. Se agitó la placa durante aproximadamente 2 min en un agitador de placas de superficie plana (Wellmix, Denley, RU) y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción lavando la placa dos veces en un lavador de 16 pines (ELX50 BioTek Instruments Ltd., Northstar, Bedford, RU) con pirofosfato de sodio 10 mM. Se leyó luego la placa en un TopCount-NXT™ (Perkin-Elmer Life Sciences UK Ltd., Hounslow, RU).

30 Ensayo FlashPlate® para identificación y evaluación de inhibidores de Aurora-B y Aurora-C

35 Para la determinación de la actividad inhibidora contra Aurora-B o Aurora-C, se usaron las mismas condiciones en el ensayo utilizando enzimas Aurora-B o Aurora-C.

Ensayo de placa filtrante para identificación y evaluación de inhibidores de Aurora-A

40 Se añadió una mezcla patrón de 40 µl de regulador de quinasa (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl₂ 2,5 mM, DTT 1 mM, ATP 20 µM, 0,025 µCi/µl de ³³P-ATP, y 100 µg/ml de MBP a una placa de 96 pozos seguido por la adición de 250 ng de enzima Aurora-A por pozo. Se agitó la placa durante aproximadamente 2 min en un agitador de placas de superficie plana (Wellmix, Denley, RU) y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción mediante la adición de 30 µl de ácido ortofosfórico al 2%. Se transfirió luego la mezcla de reacción y se filtró en una placa filtrante Multi-Screening Filter Plate de 96 pozos (MATAHOP00, MILLIPORE), pretratada con 50 µl por pozo de ácido ortofosfórico al 0,5%. Se lavó la placa dos veces con 200 µl de ácido ortofosfórico al 0,5% y se secó al vacío. Se añadieron 25 µl de centelleante (Microscint^{MR} 20, Perkin-Elmer) por pozo y se agitó la placa durante 10 min. Finalmente, se selló nuevamente la placa con TopSealA y se leyó la señal del componente ligado al filtro en un equipo TopCount-NXT^{MR} (Perkin-Elmer Life Sciences RU Ltd., Hounslow, RU).

50 Ensayo de placa filtrante para identificación y evaluación de inhibidores de Aurora-B y Aurora-C

Para la determinación de la actividad inhibidora contra Aurora-B o Aurora-C, se usaron las mismas condiciones en el ensayo usando enzimas Aurora-B o Aurora-C.

Resultados

5 A manera de ejemplo únicamente, se encontró que los valores de IC₅₀ (hM) contra Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C para dos de los compuestos de los ejemplos anteriores eran los siguientes:

Compuesto	Aurora – A *	Aurora – B **	Aurora – C **
Ejemplo 2	70	410	530
Ejemplo 1	80	110	362

*Ensayo de placa filtrante
** Ensayo de FlashPlate

10 Ensayo de viabilidad celular: Determinación de IC₅₀ de inhibidores de Aurora en la línea celular HCT116 utilizando el ensayo MTT.

15 Los efectos de los compuestos de los ejemplos sobre la proliferación celular se determinaron utilizando el ensayo MTT cuerdo con las instrucciones del fabricante (Sigma). En resumen, se sembraron células tumorales HCT116 de colon humano, por triplicado en placas de 96 pozos a razón de 2500 células/pozo 24 horas antes el tratamiento con un intervalo de concentraciones de inhibidores de Aurora (0 - 50 µM). Después de 72 horas, se le añadió a las células 15 µl/pozo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio al 0,5% (MTT) durante 4 horas a 37°C, se extrajeron las células viables teñidas con colorante mediante la adición de 150 µl/pozo de dimetil sulfóxido (DMSO). Se midió la densidad óptica a 570 nm usando el contador Wallac VICTOR2™ 1420 Multilabel Counter (Perkin-Elmer). Se calculó el valor de IC₅₀ utilizando el software Prism.

20 La tabla a continuación resume los resultados de los compuestos de prueba de la invención en el ensayo de inhibición de la enzima Aurora A FlashPlate, y en el ensayo de viabilidad celular descrito anteriormente:

25 Los resultados de IC₅₀ fueron asignados a uno de los 3 intervalos de la siguiente manera:

Rango A: IC₅₀ < 500 nM,

Rango B: IC₅₀ de 500 nM a 2000 nM,

Rango C: IC₅₀ > 2000 nM a 10000 para el ensayo de inhibición de la enzima y de 2000 nM a 50000 nm para el ensayo de viabilidad celular.

Tabla de resultados

Ejemplo No	Inhibición de Aurora-A	Inhibición del crecimiento de células HCT116
1	A	A
2	A	A
3	A	C
4	A	B
5	A	C
6	B	No analizada
7	A	B
8	A	B
9	A	No analizada
10	B	C
11	A	B
12	A	C
13	A	B
14	No analizada	No analizada
15	A	No analizada
16	B	No analizada
17	A	B
18	C	No analizada
19	A	B

ES 2 526 813 T3

(continuación)

Ejemplo No	Inhibición de Aurora-A	Inhibición del crecimiento de células HCT116
20	A	B
21	A	B
22	A	C
23	A	B
24	A	C
25	A	C
26	A	A
27	A	B
28	A	B
29	A	B
30	A	C
31	A	B
32	A	B
33	No analizada	No analizada
34	A	C
35	A	B
36	A	A
37	A	C
38	A	B
39	A	No analizada
40	No analizada	No analizada
41	A	No analizada
42	A	C
43	A	No analizada
44	A	B
45	B	No analizada
46	B	C
47	B	No analizada
48	A	No analizada
49	A	B
50	A	B
51	No analizada	No analizada
52	A	B
53	A	B
54	A	A
55	B	No analizada
56	A	C
57	A	C
58	A	B
59	A	C
60	A	B
61	A	B
62	A	B
63	A	B
64	A	B
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	B
70	A	B
71	A	A

(continuación)

Ejemplo No	Inhibición de Aurora-A	Inhibición del crecimiento de células HCT116
72	A	A
73	B	B
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	B
81	A	B
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	B
88	A	No analizada
89	A	A
90	A	B
91	A	No analizada
92	A	B
94	A	C
95	A	B
96	A	B
97	A	C
98	C	C
99	C	C
100	C	C
101	A	B
102	A	A
103	A	No analizada
104	A	A
105	A	B
106	A	A
107	A	B
108	A	B
109	A	B
110	A	B
111	A	A
112	A	B
113	A	A
114	A	A
115	A	B
116	A	B
117	A	B
118	A	A
119	A	A
120	A	C
121	A	A
122	A	A
123	A	B
124	A	B
125	A	A
126	A	No analizada
127	A	B

(continuación)

Ejemplo No	Inhibición de Aurora-A	Inhibición del crecimiento de células HCT116
128	A	A
129	A	A
130	A	B
131	A	A
132	A	C
133	A	B
134	A	A
135	A	B
136	B	C
137	A	B
138	A	B
139	A	B
140	A	A
141	A	B
142	A	A
143	A	A
144	A	A
145	A	A
146	A	No analizada
147	A	C
148	A	B
149	A	A
150	A	A
151	A	No analizada
152	A	B
153	A	No analizada
154	A	A
155	A	C
156	A	A
157	A	No analizada
158	A	No analizada
159	A	B
160	A	A
161	A	C
162	A	A
163	A	A
163	A	A
164	A	A
165	A	B
166	A	B
167	A	B
168	A	C
169	A	B
170	A	B
171	A	B
172	A	B
173	A	A
174	No analizada	No analizada
175	A	A
176	B	C
177	A	B
178	No analizada	No analizada
179	A	B
180	No analizada	No analizada
181	A	C

(continuación)

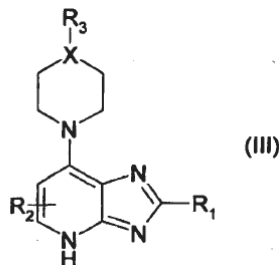
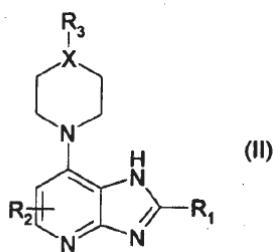
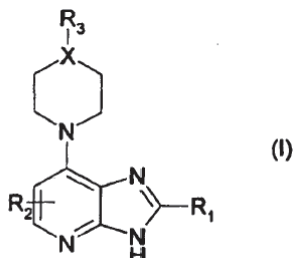
Ejemplo No	Inhibición de Aurora-A	Inhibición del crecimiento de células HCT116
182	A	B
183	A	B
184	A	B
185	A	A
186	A	A
187	A	B

- 5 Los compuestos de los ejemplos 65, 75, 77, 106, 122 y 162 fueron analizados más arriba en el ensayo de la placa filtrante. Todos tenían valores de IC₅₀ en el intervalo A respecto de Aurora-C. Los ejemplos 75, 77 y 122 tenían valores de IC₅₀ en el intervalo A respecto de Aurora-B y los ejemplos 65, 106 y 162 tenían valores de IC₅₀ en el intervalo B respecto de Aurora-B.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I) y las formas tautoméricas del mismo de las fórmulas (II) y (III) o una sal, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo:

5



en donde

10 X es -N-, -CH₂-N-, -CH₂-CH-, o -CH-;
R₁ es un radical de fórmula (IA)



15 en donde

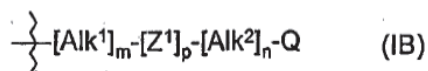
Z es -CH₂-, -NH-, -O-, -S(O)- S, SO₂ o un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico divalente que tiene 3-7 átomos en el anillo;

Alk es un radical alquileo C₁-C₆ divalente opcionalmente sustituido;

20 A es un hidrógeno o un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 5-7 átomos en el anillo;

r, s y t son independientemente 0 o 1, siempre y cuando A sea hidrógeno entonces al menos uno de r y s es 1;

25 R₂ es halógeno, -CN-, -CF₃-, -OCH₃-, o ciclopropilo; y
R₃ es un radical de fórmula (IB)



en donde

30

Q es hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico monocíclico con 5 o 6 átomos en el anillo;

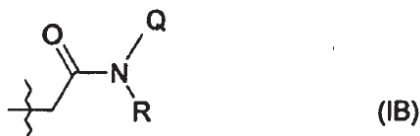
Z¹ es -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, NHC(=O)NH-, -NH(C=S)NH-, o -N(R₄)- en donde R₄ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo, o bencilo; y

Alk¹ y Alk² son, independientemente, radicales alquileo C₁-C₃ divalentes opcionalmente sustituidos; y

m, n y p son independientemente 0 o 1;

5 y donde el término "opcionalmente sustituido" significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales independientemente puede ser, por ejemplo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) incluyendo metilendioxi y etilendioxi, hidroxilo, hidroxilo alquilo (C₁-C₆), mercapto, mercapto alquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), fenilo, heterocíclico monocíclico, bencilo, fenoxi, halo (incluyendo flúor, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NHCOOR^A, -NR^BCOOR^A, -NHSO₂OR^A, -NR^BSO₂OH, -NR^BSO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR^B, -NR^ACONHR^B, -NHCONR^AR^B, o -NR^ACONR^AR^B en donde R^A y R^B son independientemente un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, bencilo o heterocíclico monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, o R^A y R^B cuando están unidos al mismo nitrógeno puede, junto con ese nitrógeno, formar un anillo de 4 a 6 miembros que contiene ese nitrógeno, tal como un anillo de morfolina, tiomorfolina, piperidina o piperazina.

15 2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el radical R₃ tiene la fórmula (IB):



en donde Q es como se definió en la reivindicación 1 y R es hidrógeno o metilo.

20 3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el radical R₃ tiene la fórmula (IC):



25 en donde Alk¹ y Q son como se define en la reivindicación 1.

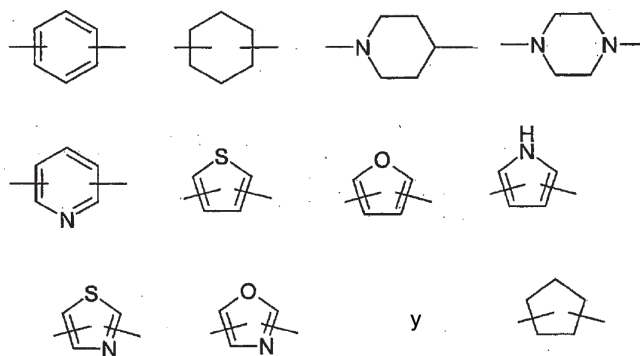
4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, en donde Alk¹ es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH(CH₃)-

5. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Q se selecciona de fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y piridilo opcionalmente sustituidos.

30 6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en el que Q es tiazol-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, fenilo o 3-clorofenilo.

35 7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 4, en el que Q es fenilo, 4-clorofenilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo, pirimidin-5-ilo o 2-metiltiazol-4-ilo.

8. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, en R₁, Z se selecciona de



40 9. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que, en R₁, Alk -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- es opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en el que, en R_1 , r es 0 o 1, s es 1 y A es hidrógeno.

5 11. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 10, en el que Alk está sustituido por $-NR_5R_6$ en donde R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , o R_5 y R_6 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros.

12. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 átomos en el anillo.

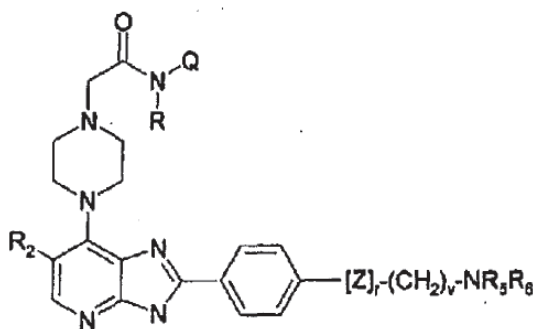
10

13. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_2 está unido al átomo de carbono que no forma puente adyacente al grupo:

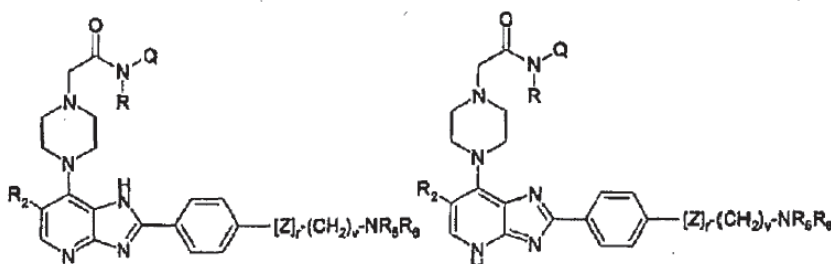


15

14. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que tiene la fórmula (ID) y las formas tautoméricas del mismo de fórmula (ID¹) y (ID²) de los mismos:



(ID)



(ID¹)

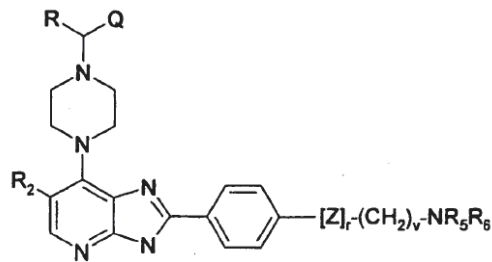
(ID²)

20

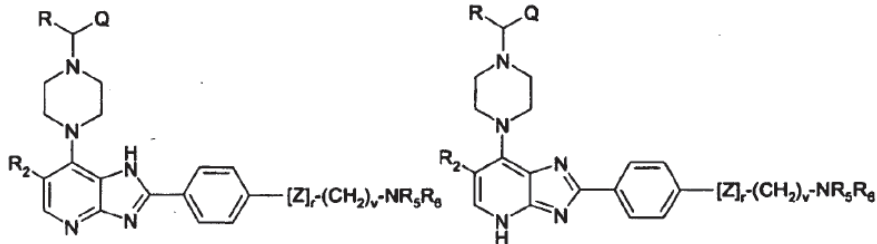
en donde R es hidrógeno o metilo; R_2 es cloro o bromo; Q es tiazol-2-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, fenilo o 3-clorofenilo; Z es $-O-$; r es 0 o 1; v es 1, 2, o 3; y R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, o R_5 y R_6 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo o piperazinilo, estando este último opcionalmente sustituido en el segundo nitrógeno.

25

15. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IE) y formas tautoméricas del mismo de fórmula (IE¹) y (IE²) de los mismos:



(IE)



(IE¹)

(IE²)

5 en la que R es hidrógeno o metilo; R₂ es cloro o bromo; r es 0 o 1; v es 1, 2, o 3; y R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, o R₅ y R₆ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo o piperazinilo, estando este último opcionalmente sustituido en el segundo nitrógeno; y Q es fenilo, 4-clorofenilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo, pirimidin-5-ilo o 2-metiltiazol-4-ilo.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la preparación de una composición para el tratamiento de la proliferación de células cancerosas o artritis reumatoide.